

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE ^{N°} 760
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean GORECKI

Interne des Hôpitaux de Paris
Né le 6 Février 1904, à Noyon (Oise)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
ANATOMO-HISTOLOGIQUE ET PHYSIO-HORMONALE
DES
GROSSESSES TUBAIRES

*(Travail de la Clinique Gynécologique
du Professeur Robert PROUST)*

Président : A. GOSSET, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1935

FFENL
HARVIER.
TANON
BAL

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

.....
ET D'ALLA Jean GORECKI
chiru terna des Hôpitaux de Paris
Physiolo Février 1904, à Noyon (Oise)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
ANATOMO-HISTOLOGIQUE ET PHYSIO-HORMONALE
DES
GROSSESSES TUBAIRES

(Travail de la Clinique Gynécologique
du Professeur Robert PROUST)

Président : A. GOSSET, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1935

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFENTIAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGÉROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	PROUST.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
BÉNARD (Henri) .	Pathologie médicale.	LANTUÉJOUL ...	Obstétrique
BERNARD Étienne.	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy) .	Pathologie médica
BOULIN	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimen
BULLIARD.....	Histologie.	LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.	M ^{lle} J. LÉVY.....	Pharmacologie.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI ..	Neurologie et Psychiâtrie
DOGNON.....	Physique.	MOREAU	Pathologie médicale.
FEY.....	Urologie.	MOULONGUET...	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD.....	Parasitologie.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
GASTINEL.....	Bactériologie.	OBERLING.....	Anatomie pathologique.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.	PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.	PIÉDELIÈVRE...	Médecine légale.
GIROUD.....	Histologie.	PORTES	Obstétrique.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	RICHET	Physiologie.
MALPHEN.....	Oto-rhino-laryngologie.	SANNIÉ.....	Chimie biologique.
HAZARD	Pharmacologie.	SÉNÈQUE.....	Pathologie chirurgicale.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.	TROISIER	Pathologie expérimentale
JOANNON	Hygiène.	TURPIN	Pathologie médicale.
LABBÉ (Henri) ...	Chimie biologique.	VIGNES	Obstétrique.
LACOMME	Obstétrique.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
		J. BEZANÇON...	Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LEROUX.....	Anatomie pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	ZIMMERN.....	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ.....	
AUBERTIN		CADENAT.....	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL.....		HEITZ-BOYER	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT.....		QUENU.....	
DUVOIR.....		SCHWARTZ.....	
LIAN		VELTER.....	
PASTEUR - VAILLERY - RADOT.....			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
GUÉNIOT			
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS *

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.....	Puériculture.
FREY.....	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

*A ceux qui m'ont précédé
dans la carrière et m'ont
laissé l'exemple d'une vie de
droiture et de dévouement
professionnel.*

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PÈRES

LE DOCTEUR XAVIER GORECKI

Ancien Interne p. des Hôpitaux de Paris
Président de la Société d'Ophtalmologie de Paris

LE DOCTEUR CONSTANT LEROY

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

LE DOCTEUR ALBERT GORECKI

*Qui fut mon premier
Maître en médecine et en
chirurgie.*

*Il disparaît au moment où
nous allions lui apporter
cette thèse en témoignage de
notre piété filiale.*

A MA MÈRE

*Au dévouement jamais
épuisé.*

*Témoignage de ma véné-
ration.*

A MA FEMME

*Collaboratrice de tous les
instants.*

*Avec toute mon affection
reconnaissante.*

A MA FILLE

A MES FRÈRES ET SŒUR

A MES BEAUX-PARENTS

AUX MIENS ET A TOUS MES AMIS

A LA MÉMOIRE DE MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT PROUST

Professeur de Clinique Gynécologique à la Faculté
Chirurgien de l'Hôpital Broca
Officier de la Légion d'Honneur

*Il inspira cette thèse qu'il
devait présider quand la
mort le ravit brutalement à
l'affection des siens et à
celle de ses élèves.*

*En témoignage d'admi-
ration pour son labeur
scientifique et de respectueux
attachement à son souvenir.*

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GOSSET

Professeur de Clinique Chirurgicale à la Faculté

Chirurgien de la Salpêtrière

Membre de l'Académie de Médecine

Membre de l'Institut

Grand Officier de la Légion d'Honneur

*En témoignage de notre
respectueux dévouement et de
notre profonde reconnais-
sance pour l'intérêt qu'il a
manifesté à notre égard du-
rant notre passage dans son
Service, et pour l'honneur
qu'il nous a fait en accep-
tant la présidence de cette
thèse.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBRÉDANNE

Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile à la Faculté
Chirurgien de l'hôpital des Enfants-Malades
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Nous avons eu le bonheur
de terminer notre internat
dans son Service de Clinique.
Nous sommes heureux mal-
gré le peu de temps que
nous fûmes son interne
d'avoir beaucoup appris de
son merveilleux enseigne-
ment.*

*En témoignage de pro-
fonde gratitude et d'admi-
ration.*

A MES MAITRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LE LORIER

Professeur Accoucheur en Chef de la Maternité

MONSIEUR LE DOCTEUR DENIKER

Chirurgien de l'hôpital Tenon

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEVEUF

Chirurgien de l'hôpital Bretonneau

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PETIT-DUTAILLIS

Chirurgien des Hôpitaux
Chef du Service de Neuro-Chirurgie de la Salpêtrière

*En témoignage de pro-
fonde gratitude pour l'en-
seignement qu'ils nous ont
prodigué quand nous fûmes
leur Interne.*

A MES MAITRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR NOEL FIESSINGER

Professeur de Pathologie Expérimentale
Médecin de l'hôpital Necker

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ALGLAVE :

Chirurgien Honoraire des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR DESNOYERS

Accoucheur des hôpitaux

*En témoignage de vive
reconnaissance pour leur
enseignement, et les soins
éclairés qu'ils prodiguèrent
à notre famille.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

1924 : M. LE PROFESSEUR CHAUFFARD (*in memoriam*).

M. LE PROFESSEUR DUVAL

Externat

1925 : M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ALGLAVE

1926 : M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AUBERTIN

1927 : M. LE PROFESSEUR NOEL FIESSINGER

1928 : M. LE DOCTEUR ROBERT MONOD

M. LE DOCTEUR BRAINE

Internat provisoire

1929 : M. LE DOCTEUR FOURNIER (*in memoriam*)

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEVEUF

Internat

1931 : M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEVEUF

1932 : M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LE LORIER

M. LE DOCTEUR GOUVERNEUR

1933 : M. LE DOCTEUR DENIKER

1934 : M. LE DOCTEUR DENIKER

M. LE PROFESSEUR GOSSET

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PETIT-DUTAILLIS

1935 : M. LE PROFESSEUR OMBRÉDANNE

A MES AUTRES MAÎTRES

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LHERMITTE

M. LE DOCTEUR GUIMBELLOT

Chirurgien de l'hôpital Beaujon

MM. LES DOCTEURS CHARRIER, LEIBOVICI,
FUNCK-BRENTANO, FÈVRE,

Chirurgiens des hôpitaux

MM. LES DOCTEURS BOUCHARD-POTOCKI,
LOEWY, SAUVAGE, JEAN GOSSET, HEPP,
LONGUET, MENCIÈRE, BERTRAND, PETIT

Chefs ou anciens Chefs de Clinique

A MES CONFÉRENCIERS

M. LE DOCTEUR AMELINE

Chirurgien des hôpitaux

MM. LES DOCTEURS DELAFONTAINE ET GANEM

M. LE DOCTEUR DECOURT

Médecin des hôpitaux

A MES AMIS

GOLÉ, LEMOINE, LEPAGE

A MES CAMARADES D'INTERNAT

INTRODUCTION

Dans le Service de Clinique Gynécologique de notre Maître, le Professeur R. PROUST, nous avons recueilli un certain nombre d'observations de grossesses tubaires. Pour chacun de ces cas, une ou plusieurs réactions d'ASCHHEIM et ZONDEK ont été faites. Un examen anatomo-histologique de la pièce opératoire a été pratiqué. Trois de ces observations ont été publiées à la *Société d'Obstétrique et de Gynécologie* (décembre 1934) par MM. PROUST, PARAT et PALMER. Une d'entre elles retient particulièrement l'attention. La R. A. Z. était négative à deux reprises. L'examen histologique pratiqué sur les coupes en séries mettait en évidence du tissu *syncitial* vivant, à l'exception des cellules de LANGHANS.

Pouvait-on, de ce fait contrôlé, mais unique, tirer une conclusion hâtive et affirmer que la positivité de la R. A. Z. était fonction directement ou indirectement de la présence de cellules de LANGHANS en activité et en contact biologique avec les tissus maternels ? Si on ne pouvait l'affirmer, c'était du moins une hypothèse de travail. (Depuis cette première publication une 2^e observation est venue confirmer notre hypothèse.)

Aussi, d'une part, nous avons cherché dans la littérature française et étrangère des observations où cet examen histo-hormonal avait pu être pratiqué. Nous n'avons pu que constater la grande rareté des cas publiés, même étant donnée la date récente des recherches d'ASCHEIM, de ZONDEK, de FRIEDMAN, etc.

D'autre part, nous avons pensé qu'il fallait reprendre l'étude de la nidation et de la placentation tubaire en bien marquant ce qui la séparait de la nidation utérine, dans son mécanisme physiologique et dans son évolution histologique. Seul l'œuf, quel que fût son siège, montrait un autonomisme constant, aussi bien dans son évolution cellulaire que dans ses réactions biologiques.

*
* *

Nous avons suivi dans ce travail un plan que nous avons cru logique.

Dans une première partie, nous avons étudié : la structure anatomique du tractus tubo-utérin, particulièrement de sa muqueuse pendant le cycle ovarien et les phénomènes physiologiques sous l'influence desquels se trouvent les modifications structurales des muqueuses de ce tractus et de la musculuse tubaire.

Dans une deuxième partie, la nidation et la placentation utérine et tubaire.

Dans une troisième partie, les hormones de gros-

sesse, la réaction d'ASCHEIM et ZONDEK, ses résultats et sa valeur dans la grossesse utérine et tubaire.

Dans une quatrième partie, nous avons comparé dans nos observations personnelles de grossesse tubaire, les réponses de la réaction d'ASCHEIM-ZONDEK et celles de l'examen histologique des pièces. Nous avons tenté d'utiliser quelques observations étrangères publiées malheureusement en très petit nombre.

Il est bien évident que dans une large part de notre travail, nous avons utilisé et condensé les travaux antérieurs, notamment en ce qui concerne : l'étude anatomique de la nidation utérine et l'étude de la physiologie sexuelle féminine en dehors et pendant la gestation. Nous avons porté notre effort sur l'étude anatomique de la nidation tubaire aidé en cela par la remarquable thèse de COUVELAIRE et sur l'étude histo-hormonale de la période agonique de l'œuf tubaire.

Nous ne saurions ici trop révéler le souvenir de notre Maître, le Professeur PROUST, qui nous avait inspiré cette thèse et avait mis son Service et ses collaborateurs à notre disposition. Nous remercions bien vivement le Dr PARAT, Chef de Laboratoire, non seulement d'avoir assuré à ce travail la haute compétence de ses connaissances histologiques et biologiques, mais de l'avoir fait avec une si cordiale générosité. Nous assurons de notre gratitude notre collègue et ami, le Dr MORICARD, qui nous a guidé dans le dédale des lois biologiques avec une autorité qu'affirment ses travaux. Nous remercions nos col-

lègues et amis, le Dr PALMER, Chef des Travaux Gynécologiques et le Dr JONARD, Chef de Clinique, pour les observations qu'ils ont bien voulu nous soumettre.

PREMIÈRE PARTIE

I. — STRUCTURE ANATOMIQUE DU TRACTUS TUBO-UTÉRIN, PARTICULIÈREMENT DE SA MUQUEUSE.

A. STRUCTURE ANATOMIQUE DE LA MUQUEUSE UTÉRINE DANS LA RÉGION DU FOND UTÉRIN SIÈGE DE LA NIDATION NORMALE. — SES MODIFICATIONS PENDANT LE CYCLE OVARIEN. — SA PRÉPARATION A LA NIDATION

1^o *Dans la phase de repos ou phase intermenstruelle.*

La muqueuse est assez mince, lisse, brillante, unie.

Histologiquement, elle présente : un épithélium cylindrique simple avec cellules ciliées. Cet épithélium s'invagine pour former des culs-de-sac étroits, cylindriques, peu fluxueux, courts. Ce sont des glandes utérines très nombreuses. Les orifices de ces glandes se trouvent à 0,1 ou 0,2 les unes des autres. Ces glandes plongent dans une tunique propre ou chorion, constituée par des cellules conjonctives à potentialité évolutive variée du type hémohistioblaste et par des fibres élastiques et collagènes très fines dans la zone

superficielle, aptes à des différenciations importantes. Ce chorion est sillonné de vaisseaux abondants. Cette phase dure à peine cinq à six jours et c'est la phase pré-mensuelle.

2^o *Dans la phase pré-menstruelle de préparation à la nidation.*

La muqueuse devient molle, œdémateuse : elle est plus ou moins tomenteuse, s'hypertrophie au point de prendre l'aspect mamelonné de la decidua.

Sa structure histologique change.

L'épithélium perd ses cils vibratiles et s'hypertrophie. Le protoplasme de ces cellules augmente. Le noyau s'éclaircit, se dilate et se parsème de rares granulations nucléaires.

Les glandes deviennent plus nombreuses, plus volumineuses, présentant des diverticules.

On observe : « une congestion progressive du système capillaire, un œdème interstitiel considérable, une hypertrophie des cellules conjonctives qui prennent un aspect décidual, de petites ruptures vasculaires qui disséminent des hématies parmi les éléments du stroma conjonctif. Ces phénomènes s'accroissent à la fin de cette période, en particulier la congestion des capillaires qui se renflent par places en vastes lacunes sinusoides gorgées de sang ». Le développement des glandes réduit d'autant les espaces interglandulaires, les phénomènes d'hyperplasie et de sécrétion qui se produisent en fait de vraies glandes avec des culs-de-sac glandulaires dis-

tendus contenant du mucus, si bien qu'on peut individualiser deux couches : une couche superficielle compacte, correspondant aux tubes ; une couche spongieuse profonde, correspondant aux culs-de-sac.

C'est la phase essentielle de nidation. Si celle-ci manque, se déclenche :

3^o *La phase menstruelle*

que nous décrirons pour mémoire succinctement. Exfoliation de la muqueuse ouvrant les capillaires et les glandes, provoquant un suintement sanguin pendant 4 à 5 jours. La congestion rétrocede, la muqueuse se répare.

B. STRUCTURE ANATOMIQUE DE LA TROMPE ET PARTICULIÈREMENT DE SA MUQUEUSE. SES MODIFICATIONS PENDANT LE CYCLE OVARIEN

Sur une coupe sagittale passant par la partie moyenne d'une trompe normale, on rencontre les plans suivants :

a) Le *péritoine*, doublé par un *adventice conjonctivo-vasculaire*, se continuant avec les éléments de même nature du *mésosalpinx*. L'on y trouve quelques fibres musculaires lisses à direction longitudinale ou oblique, de nombreuses fibres élastiques.

b) Une *couche musculaire*, formée de deux assises : une externe longitudinale grêle ; une interne circulaire, *dense*, s'arrêtant à la base du pavillon, s'épais-

sissant au voisinage de l'utérus pour former un sphincter plus ou moins individualisé.

c) Une *muqueuse* soulevée en replis nombreux, formée d'un chorion ou tunica propria et d'un épithélium cylindrique.

— Le chorion muqueux est un tissu conjonctivo-élastique où s'étale un lacis abondant de vaisseaux sanguins, un réseau nerveux avec fibres vasomotrices et fibrilles terminales destinées à l'épithélium.

— L'épithélium qui se continue avec le mésothélium aplati du péritoine sur le rebord frangé du pavillon, subit au cours du cycle oestrien des différences structurales :

1. *Dans la phase de repos ou intermenstruelle*, l'épithélium cylindrique présente une couche de deux sortes de cellules : des cellules à cils vibratiles et des cellules non ciliées à propriétés sécrétoires. Ces cellules ciliées sont hautes, volumineuses, comprimant entre elles les cellules non ciliées dont le corps cellulaire est très aminci, mais plus élevé encore que celui des cellules ciliées formant avec elles des dénivellations très nettes.

2. *Au moment de la phase pré-menstruelle*, l'épithélium présente alors un grand nombre de cellules en activité glandulaire. La majorité des histologistes admettent que les cellules à cils vibratiles se transforment en cellules glandulaires, perdent leurs cils, se chargent de granulations lipoidiques qu'elles dé-

versent dans la lumière tubaire (CAHEN). On peut noter la présence de glycogène non seulement dans les fibres musculaires, mais dans les cellules à cils, les lipoïdes colorables par le soudan sont au maximum dans le premenstruum. Il semble vraisemblable que le glycogène joue un rôle important dans le transport de l'œuf vers l'utérus (MAZAMUCHI YVATA).

Pour un autre auteur, CONRAD TIETZE, les cellules sans cils prennent la forme d'une massue qui dépassent largement les cellules vibratiles. Leur noyau est basal, en forme de poire. A aucun moment, il ne constate que le nombre relatif des cellules avec ou sans cils, soit modifié. Se basant sur ces recherches qui montrent que les cellules de l'épithélium cilié se transforment en cellules sécrétantes pendant le passage de l'œuf, processus réglé par l'ovaire, AXEL WESTMAN présente des résultats expérimentaux intéressants : il examine les trompes d'une lapine castrée douze heures après le coït. Il constate l'absence de transformation des cellules vibratiles en cellules sécrétantes, et sur des coupes en séries de la partie interne de l'isthme, il constate que l'œuf est en état de dégénérescence plus ou moins avancé et qu'il ne présente pas l'enveloppe épaisse de mucus qui les entoure normalement. Les œufs se trouvant à l'état libre dans la lumière tubaire, ils ne peuvent être influencés par l'organisme maternel que par l'intermédiaire de la sécrétion tubaire. Si cette sécrétion se trouve modifiée comme c'est le cas après la castration, les œufs dégénèrent. On doit en conclure que

l'activité sécrétoire de la muqueuse tubaire a une signification décisive pour la vie de l'œuf.

Enfin, certains auteurs, dont CAHEN, décèlent dans la paroi tubaire au niveau du tissu conjonctif qui s'œdématie, des phénomènes d'hyperhémie ; les globules rouges gonflent les vaisseaux, se disséminent sous la muqueuse, s'insinuent entre les cellules épithéliales pour gagner la lumière tubaire. Il y a une sorte de « menstruation tubaire ». MAZAMUCHI YVATA, par contre, n'observe en aucun cas de foyers hémorragiques dans le stroma ou de desquamations épithéliales. Il a noté cependant une modification légère dans les vaisseaux terminaux de la sous-muqueuse, l'augmentation de leurs très rares fibres élastiques et l'épaississement de leur membrane élastique.

En conclusion, la muqueuse utérine et la muqueuse tubaire sont toutes deux le siège de transformations cycliques se déclenchant sous l'influence des mêmes hormones : folliculine et lutéine. La muqueuse utérine prépare la nidation par un travail en *profondeur*, ce travail est essentiellement l'œuvre des glandes et du chorion cytogène, travail déclenché et entretenu par les hormones de gestation. Ce chorion a une sensibilité toute particulière à l'action de la progestine, ou lutéine.

La muqueuse tubaire prépare la migration de l'œuf et sa nutrition, tout le travail se fait en surface et le chorion n'y prend aucune part.

II. — ÉTUDE DES PHÉNOMÈNES PHYSIOLOGIQUES CONDITIONNANT :

1^o LES MODIFICATIONS CYCLIQUES DE LA MUQUEUSE
UTÉRINE ET TUBAIRE.

2^o LA CONTRACTILITÉ DES TROMPES,

La physiologie sexuelle femelle, a au cours de ces douze dernières années, fait l'objet de recherches extrêmement nombreuses. ALLEN et DOISY, en septembre 1923, ont pu mettre en évidence l'existence d'une hormone ovarienne contenue dans le liquide folliculaire. En 1929, CORNER et W. ALLEN ont démontré l'existence de l'hormone lutéinique à partir de l'extrait du corps jaune de truie. Ces recherches ont prouvé l'existence d'au moins deux hormones ovariennes. Les travaux plus récents de SEBKE sur l'étude des éliminations hormonales urinaires, permettent de penser que l'ovaire est également le siège de sécrétions de l'hormone sexuelle mâle ou androsterone. Les travaux de BUTENANDT, de 1929 à 1934, ont démontré l'existence de relations chimiques unissant l'hormone ovarienne à la cholestérine et déterminé la composition chimique de la folliculine,

de l'hormone lutéinique dont il a pu faire la synthèse, ainsi que de l'hormone sexuelle mâle que RUZICKA a pu obtenir par synthèse à partir de la cholestérine.

Les hormones ovariennes appartiennent au groupe hormonal des stérones.

Les recherches de ZONDEK et ASCHHEIM ont démontré que la sécrétion des hormones ovariennes était sous la dépendance de l'ante-hypophyse. L'implantation de tissu ante-hypophysaire à la souris impubère de 7 grammes, déclenche en 70 heures le développement folliculaire accompagné de sécrétion de folliculine. Ce phénomène est suivi de l'apparition de corps jaune qui est formé 100 heures après l'implantation.

MORICARD a pu montrer que dans l'analyse des effets de formation du corps jaune, on avait négligé les mécanismes liés à la formation de l'ovule. Il les a démontrés par l'analyse des actions de l'hormone ante-hypophysaire sur l'ovaire de Lapin adulte. Sept heures après, l'injection de cette substance hormonale, on déclenche les modifications du vacuome radié et l'apparition de mitoses au niveau de l'ovocyte, avec deux heures plus tard une ovulation qui est suivie de la formation du corps jaune. Dans l'analyse des relations de l'hypophyse et de l'ovaire, les conceptions ont évolué d'une façon successive et si EVANS, dès 1921, a signalé l'existence d'effets de lutéinisation dans l'ovaire après l'injection intra-péritonéale de tissu ante-hypophysaire, cet auteur a méconnu totalement et les effets d'excito-sécrétion

hormonale déclenchés par l'ovaire et les effets de croissance déterminant la formation des ovules. Au début de leurs recherches, ASCHHEIM et ZONDEK ont admis l'existence d'une hormone ante-hypophysaire unique, active sur l'ovaire. En 1928, sur ses résultats d'analyse urinaire, ASCHHEIM émit l'hypothèse de l'existence d'une hormone qui faisait spécialement le développement folliculaire et d'une autre spécialement la formation du corps jaune. A la première, il a attribué la possibilité de déterminer l'ovulation, ce que ses propres recherches ont montré inexact. Dans la seconde, il a méconnu un fait : la constance de l'apparition des mitoses de maturation dans l'ovocyte, phénomène précédant et l'ovulation et la formation du corps jaune, comme les derniers travaux de MORICARD ont pu le démontrer expérimentalement.

La plupart des recherches sur la fonction ante-hypophysaire tendent à multiplier les hormones ante-hypophysaires, tandis que les chimistes, au contraire, démontrent l'unité constituée par le groupe des folliculines, des lutéines et des androstérones.

On a voulu distinguer deux hormones spéciales, l'une de maturation folliculaire, l'autre de lutéinisation, cette dernière semble, pour MORICARD, un contre sens physiologique puisqu'on a négligé, dans cette interprétation, un fait élémentaire qui est la formation de l'ovule. Quelles que soient les conceptions physiologiques relatives à la notion de dualité des hormones ante-hypophysaires actives sur l'ovaire, il

est actuellement acquis que l'hypophyse excite la sécrétion des hormones ovariennes, ce qui est accompagné du développement folliculaire et de la formation du corps jaune (ASCHHEIM-ZONDEK) et ce dernier phénomène est constamment précédé et accompagné de l'apparition de mitoses au niveau de l'ovocyte.

Cette dernière observation a servi pour réunir la fonction des hormones ante-hypophysaires sous le terme de « mitosine ». On conçoit que les substances ante-hypophysaires déterminent au niveau des cellules de soma et des gamètes des processus d'ordre chimique reliés en particulier au métabolisme cellulaire, ce qui déclenche secondairement les phénomènes de croissance caractérisés par l'effet mitotique.

RÔLE DES HORMONES OVARIENNES SUR LES MODIFICATIONS DE LA MUQUEUSE UTÉRINE ET TUBAIRE.

Les recherches biologiques actuelles, tant sur la fonction génitale de la femme, que sur l'expérimentation animale, ont démontré que la reproduction des phénomènes histologiques périodiques observés sur le tractus génital en général, sur la muqueuse utérine et tubaire en particulier, nécessite une synergie fonctionnelle de la folliculine et de l'hormone lutéinique. Ce sont les travaux de KAUFMANN qui, en partant du benzoate d'hydrofolliculine, ont montré que la croissance de la muqueuse utérine, sa modification

structurale étaient sous la dépendance de la folliculine, que la différenciation sécrétoire de cette muqueuse et, en particulier, l'apparition de glycogène était pour ce dernier fait (ASCHHEIM) sous la dépendance de l'hormone lutéinique. Ces deux hormones n'agissent pas d'une façon antagoniste, mais en synergie chronologique. Il faut que la muqueuse utérine soit développée par la folliculine pour que la lutéine puisse agir. Quant au mécanisme exact de la menstruation, cela reste un problème encore non résolu car très complexe, et nous ne nous y attarderons pas ici.

En résumé, si on essaye de réunir dans une conception générale la fonction sexuelle femelle, on peut dire que la folliculine est l'hormone de croissance du tractus génital, que la lutéine conditionne la différenciation de la muqueuse utérine et amène celle-ci à l'état qui correspond à la nidation de l'œuf, à condition qu'elle soit à un taux suffisant, mais non en excès. Les hormones ovariennes agissent donc directement sur le tractus génital et elles sont les éléments les plus importants qui conditionnent l'apparition de la menstruation.

L'hormone ante-hypophysaire agissant sur l'ovaire, excite la sécrétion des hormones ovariennes lors du développement folliculaire et de la formation du corps jaune (ASCHHEIM et ZONDEK) et elle conditionne la maturation de l'ovocyte, ce qui aboutit à la formation d'un ovule (MORICARD).

PHYSIOLOGIE HORMONALE DE LA TROMPE

Nous venons de voir les modifications structurales des cellules de la muqueuse utérine et tubaire et si on veut bien excuser une certaine liberté de langage, la préparation du terrain de nidation pour la muqueuse utérine, du terrain de migration pour la muqueuse tubaire. Mais un fait important qui précède la nidation et la conditionne est la migration de l'ovule fécondé dans la lumière tubaire depuis les franges du pavillon jusqu'à l'ostium uterinum. Cette migration est conditionnée avant tout — pour ne pas dire exclusivement — par les mouvements péristaltiques de la trompe, par les contractions rythmées de la musculature tubaire, musculature que nous savons être longitudinale et circulaire. Cette dernière est très importante, car c'est elle qui doit faire progresser l'ovule vers la cavité utérine. Elle est particulièrement importante au niveau de l'isthme, portion rétrécie de la lumière tubaire et de la partie intramurale de la trompe.

Etudions donc cette motilité tubaire :

1^o Normalement, pendant le cycle ovarien.

2^o Expérimentalement, sous l'influence des hormones ovariennes et hypophysaires.

1^o Normalement

Au moment de l'activité glandulaire de la prémenstruation (pendant et après l'ovulation) les franges hyperhémisées et œdématisées s'étendent sur l'ovaire en contact intime avec lui ; l'ovule passe directement dans la trompe, les contractions s'accroissent dans leur rythme et dans leur amplitude. Ces contractions sont minimales dans la partie ampullaire de la trompe, importantes, au contraire, dans la partie isthmique et intra-murale (MICKULICZ-RADECKI). Aux approches de la période menstruelle, les contractions diminuent de fréquence, les franges perdent le contact avec l'ovaire ; de plus, on peut constater pendant la période menstruelle de l'antipéristaltisme, d'où la présence de sang dans le péritoine. Telles ont pu être les constatations de CAHEN, WESTMAN, MICKULICZ-RADECKI, KOK par des études au laparoscope sur des primates ou par insufflation tubaire, chez les femmes.

2^o Expérimentalement

On a pu étudier sur les trompes de femme prélevées au cours d'interventions variées, l'action d'extraits glandulaires ou d'hormones isolées. Ces expériences ont toujours été conduites avec les précautions nécessaires pour en tirer des conclusions valables ; elles ont donné les mêmes résultats sur des trompes de lapine. Le professeur MANZI, de Naples,

a étudié le péristaltisme tubaire d'une façon aussi parfaite que possible et nous regrettons de ne pouvoir donner ici tout le protocole opératoire. L'auteur a expérimenté *in vitro* l'action du liquide folliculaire et des extraits de corps jaune sur la motilité tubaire. Avec le liquide folliculaire, il a observé une augmentation de l'action cinétique de la trompe, se manifestant par une amplitude plus grande des contractions et une régularisation du rythme.

Avec l'extrait de corps jaune, il a noté un affaiblissement ou même une disparition de cette activité. Ainsi, l'activité motrice des tubes serait renforcée durant la phase folliculaire (maturité et rupture folliculaire) de façon à favoriser la migration de l'œuf alors que durant la phase lutéinique, elle serait notablement ralentie comme celle de l'utérus, ce qui tend à favoriser la nidation de l'œuf. Dans la grossesse, l'activité motrice est ralentie à l'opposé de ce qui est le cas durant le travail de l'accouchement.

Les trompes de femme ayant servi à ces expériences furent prélevées au cours d'interventions différentes.

a) Après hystérectomie pour épithélioma du col traité avant l'intervention par des rayons X ou du radium. Les trompes restaient inertes à l'action des deux hormones.

b) Après hystérectomie pour inflammation chronique des annexes, seuls de très petits mouvements étaient enregistrés.

c) Après hystérectomie pour fibrome, myome,

polype utérin, les trompes montraient une activité plus accentuée que la normale.

d) Après césarienne suivie d'hystérectomie.

Si la femme n'était pas en travail, les contractions étaient rares mais visibles, une contraction chaque minute, une minute et demie pour une oscillation de un centimètre.

Si la femme était en travail, les contractions étaient très fréquentes, petites, trois à quatre à la minute.

e) Dans tous les cas, excepté les trompes très altérées où aucune contraction n'était notée, même pas avec les stimulants pharmacodynamiques (adrénaline), le liquide folliculaire ajouté au Ringer (1 centimètre cube dans 50 centimètres cubes) a modifié le caractère des contractions, en renforçant ou en rendant évidentes là où elles n'apparaissaient pas, et en régularisant le rythme suivant un type quasi-constant.

Ces expériences concordent avec celles de BROUHA et SIMONNET sur les cornes utérines et surtout avec celle de KNAUS sur la contractilité utérine.

KAMMER-HABER étudient l'action de la pituitrine et de l'adrénaline.

L'adrénaline semble faire contracter à tout instant du cycle la musculature tubaire, mais de façon très inconstante suivant les animaux.

Le lobe postérieur d'hypophyse agit sur les contractions de la trompe pour les amplifier ou les provoquer, mais seulement en l'absence d'hormone lutéinique. La présence de celle-ci *inhibe* toute action de l'hypophyse.

DEUXIÈME PARTIE

LA NIDATION

Nous avons à étudier la nidation et la placentation proprement dite normale utérine, pathologique tubaire.

On sait que l'ovule expulsé par le follicule mûr est généralement fécondé dans le 1/3 externe de la trompe. Il perd alors sa zone radiée et pellucide (GROSSER) et devient nu, il se comporte dans la trompe comme un œuf non fécondé (CORNER) ; il semble nourri par la sécrétion des cellules muqueuses (ROBINSON, CAHEN). Un fait est certain : l'œuf doit se nider du 4^e au 9^e jour de sa fécondation. Faut-il voir dans cette nécessité de nidation de l'œuf fécondé une des raisons de la nidation tubaire en cas d'arrêt occasionnel prolongé dans la trompe. Faut-il penser à l'existence de cellules endométriales dans la trompe, fixatrices de l'ovule. Faut-il penser à un processus anormal, propre au développement de l'ovule comme cause de nidation précoce. Rien n'est moins résolu. La question du temps écoulé entre le moment de la

fécondation et le moment de la nidation présente cependant une très grande importance. En effet, normalement, on a pu constater que l'œuf fécondé était libre dans la cavité utérine pendant 4 à 5 jours. Chez certaines femelles de ruminants, ce temps pouvait être infiniment prolongé 4 à 5 mois (BISCHOFF).

L'œuf fécondé semble bien être le seul promoteur de sa nidation en raison de son propre développement et de la nécessité (suivant les espèces) qu'il a, d'assurer sa nutrition aux dépens de tissus maternels. Ceux-ci doivent lui apporter les éléments nutritifs qui lui manquent (chez les mammifères) ; ils doivent lui être favorables dès les premiers instants de sa nidation et permettre ultérieurement un développement normal de l'œuf. Mais les conditions déclenchantes de cette nidation ne doivent pas, semble-t-il, être attribuées à un tropisme particulier de la muqueuse utérine. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce sujet obscur et non résolu de la pathogénie des grossesses tubaires.

Dans un premier chapitre, nous étudierons rapidement :

1^o La fixation utérine de l'œuf et la placentation en général.

2^o Les caractères histologiques de l'utérus gravide, modifications de la paroi musculaire, mais surtout modifications de la muqueuse utérine qui se transforme en caduque, et le développement du chorion ovulaire. Ainsi, connaissant les réactions normales des tissus maternels à la nidation physiologique, nous

pourrons mieux apprécier les différences anatomo-histologiques qui opposent la nidation utérine à la nidation tubaire.

Dans un deuxième chapitre, consacré à la nidation tubaire, nous étudierons rapidement :

1^o La classification topographique des grossesses tubaires.

2^o L'anatomie de la trompe gravide, l'anatomie topographique de l'œuf dans le sac, l'anatomie du pôle libre de l'œuf.

Nous insisterons, par contre, sur l'anatomie de la greffe de l'œuf, sur le comportement histologique des éléments fœtaux et maternels au moment de la période agonique de l'œuf.

A. FIXATION DE L'ŒUF ET PLACENTATION EN GÉNÉRAL

L'œuf commence son évolution dans la trompe et il atteint la cavité utérine au stade morula ou blastula. Il traverse l'épithélium utérin dont les cellules s'autolysent au-devant de lui, pénètre dans le chorion et s'enfonce dans la profondeur de la muqueuse. Les bords de l'orifice épithélial se referment et emprisonnent l'œuf dans la cavité creusée autour de lui. Les observations de LÉOPOLD, BRYCE, TEACHER, MILLER, Von MOELLENDORF faites à une période tout à fait précoce, montrent que ce mode de nida-

tion longtemps inaperçu, s'effectue aussi bien chez l'homme que chez certains rongeurs et les primates. On sait que chez ces derniers, la muqueuse utérine tout entière tombe avec l'embryon et ses enveloppes au moment de la délivrance, d'où le nom de « caduque utérine » ou « decidua ». On distingue à cette caduque plusieurs régions.

— Celle qui tapisse le corps de l'utérus : *decidua vera*, caduque vraie.

— Celle qui recouvre l'œuf : *decidua reflexa*, caduque réfléchie.

— Celle qui est comprise entre le muscle utérin et le pôle externe de l'œuf : *decidua serotina*, ou caduque sérotine ou placentaire.

Modifications histologiques de l'utérus gravide

La paroi utérine est le siège de modifications structurales considérables au niveau du placenta, moins accentuées sur le reste de la muqueuse et au niveau de la paroi musculaire.

La paroi musculaire s'hypertrophie de façon intense ; les cellules musculaires augmentent de volume et de nombre, le tissu élastique devient beaucoup plus abondant ; les vaisseaux se dilatent et épaississent leurs parois. La congestion vasculaire s'accroît de plus en plus.

La muqueuse utérine subit des transformations histologiques profondes :

1^o La caduque vraie modifiée déjà dans la phase

de pré-nidation, augmente encore d'épaisseur. Les cellules conjonctives du chorion se transforment en cellules déciduales ou cellules de la caduque ; ce sont des éléments volumineux, polyédriques, orientés autour des vaisseaux sanguins. On distingue très bien à ce moment les deux couches de la caduque, superficielle, compacte ; profonde, spongieuse. Nous rappellerons pour mémoire qu'au moment de la délivrance, la caduque se déchire au niveau de la spongieuse mais qu'il en reste toujours suffisamment à la face interne de l'utérus pour la régénération épithéliale de la muqueuse.

2^o La caduque capsulaire ou « réfléchie », coupole de la zone péri-ovulaire, présente tout d'abord les mêmes transformations, puis elle s'amincit au fur et à mesure du développement de la grossesse, se soude à la capsule vraie, se soude aussi au chorion lisse et aux villosités. Elle forme avec ces éléments une seule membrane qui s'élimine avec le placenta au moment de la délivrance.

3^o La caduque sérotine ou zone péri-ovulaire basale subit des transformations beaucoup plus complexes en rapport avec le développement du placenta. Dans un premier stade, la description que nous donnons ne s'applique qu'à des œufs de mammifères mais on a toutes raisons de croire que l'œuf humain présente la même structure. Les enveloppes de l'embryon sont constituées ; l'œuf différencie son appareil absorbant. Dans l'enveloppe est comprise une membrane périphérique ou « chorion », « membrane séreuse » de

VON BAER, constituée elle-même d'une lame mésoblastique profonde, d'un feuillet épiblastique superficiel. La couche épithéliale épaissie par la multiplication de ses éléments forme une assise pluri-stratifiée dite « ectoplacenta ». Les éléments périphériques se fusionnent en une masse syncytiale appelée couche plasmodiale, plasmodiblaste, syncytium ectoplacentaire, plasmodi-trophoblaste, trophoderme.

Les éléments profonds conservent leurs limites cellulaires. C'est la couche cellulaire de l'ectoplacenta, le cytotrophoblaste, la couche de LANGHANS. A partir de ce stade, on peut suivre l'évolution du placenta par l'étude d'œuf humain en cinq grandes phases (d'ETERNOD).

a) Syncytium avilleux primordial (œuf 1 mm. à 1 mm. 5, étudié par LÉOPOLD, BRYCE et TEACHER, VON MELLENDORF, MILLER et STREETER). Le chorion est constitué d'une lame mésoblastique planiforme, à la surface duquel se trouve un ectoplacenta très épais constitué par ses deux couches : cellules de LANGHANS et syncytium à limites périphériques irrégulières, couche creusée de lacunes étroites, remplie de sang maternel. Ce sont les premières « lacunes sangui-maternelles » communiquant avec les capillaires utérins dilatés. Le chorion de la muqueuse utérine présente une congestion intense et les cellules conjonctives augmentent de volume et se multiplient abondamment.

b) Trophoderme avilleux fruste (œuf de PETERS, 1 mm. 5). Le derme mésoblastique envoie dans l'ecto-

placenta des expansions courtes, non ramifiées et avasculaires. Les lacunes sangui-maternelles sont plus développées, les capillaires maternels ont été endigués par le trophoderme et leur endothélium a disparu au contact de ces derniers. Le tissu maternel présente une congestion très intense ; les cellules conjonctives sont devenues de grosses cellules déciduales.

c) Chorion villeux diffus (œuf de 6 à 10 millimètres, GROSSER, RACHERT, SPÉE, d'ETERNOD). Ce stade est caractérisé par le développement des villosités ramifiées et vascularisées. Les ramifications issues des vaisseaux ombilicaux envahissent la couche mésoblastique, poussent des expansions dans le trophoderme, constituant les premières villosités organisées. La couche de trophoderme forme une coque continue dite « coque trophodermienne » par d'ETERNOD. Cette coque ne présente d'hiatus de continuité qu'au niveau des endroits où les lacunes communiquent avec les vaisseaux utérins, vaisseaux qui perdent leurs parois propres en traversant la coque. Ainsi une villosité comporte un axe vasculo-conjonctif qui renferme des capillaires fœtaux, un ectoplacenta qui la recouvre et qui comprend : une couche profonde cellulaire, stratifiée, la couche de LANGHANS ; une couche superficielle syncytiale, le trophoblaste.

d) Chorion touffu et chorion diffus (œuf d'ETERNOD, 1 cm. 7). Les villosités à ce stade se développent plus du côté de la sérotine que du côté

opposé (réfléchi). On peut distinguer au chorion deux zones : le « chorion frondosum » et le « chorion lœve ».

e) Placenta discoïdal et chorion définitif. Il existe une augmentation considérable du nombre des villosités dont un grand nombre se développent sur la surface capsulaire du chorion, contournent l'œuf et s'ajoutent concentriquement aux villosités qui naissent au voisinage de la caduque sérotine. Dans le gâteau placentaire ainsi constitué, les villosités s'allongent, se ramifient de plus en plus ; le gâteau placentaire se divise en cotylédons par des sortes de travées venues de la sérotine. Dans les *villosités choriales* qui ne cessent de croître et de se ramifier la couche cellulaire de LANGHANS disparaît vers le 6^e mois. L'épiblaste villeux ne comporte plus qu'une mince lame plasmodiale ou syncitiale dont la surface est recouverte par une bordure en brosse. Ces villosités présentent des prolongements, les uns réunis au tissu décidual (prolongements crampons) : les autres flottants dans l'espace inter-villeux (prolongements libres). Ces espaces sont remplis de sang maternel en circulation.

Le tissu maternel de la sérotine présente des modifications structurales très importantes. On peut lui distinguer deux zones : une interne, compacte, constituée par une couche de cellules déciduales avec des cellules géantes multinucléées ; une externe, spongieuse, qui est formée par le fond des culs-de-sac

glandulaires aplatis et par des cellules déciduales, par des cellules géantes.

DELPORTE, dans son travail, fait une étude très poussée de la zone péri-ovulaire dans la nidation utérine. Dans les zones latérales et basales, il distingue trois couches concentriques : externe, moyenne et interne. Dans la zone externe : il ne rentre à peu près dans la constitution de celle-ci que des éléments maternels, glandes très dilatées et en dégénérescence, cellules déciduales, vaisseaux ectasiés et quelques éléments qu'il appelle cellules « X » d'origine fœtale. Dans la zone moyenne, les éléments maternels diminuent et surtout dégènèrent d'une façon considérable, véritable magma hyalin. Les éléments fœtaux des cellules « X » sont plus nombreux. Dans la zone interne, les éléments fœtaux occupent presque exclusivement toute celle-ci. Les cellules « X » sont plus grandes, le protoplasme emplissant toute l'alvéole. Les formations plasmodiales sont nombreuses ; celles-ci sont sans continuité avec le revêtement plasmodial des villosités et — fait que nous soulignons personnellement au passage — et que DELPORTE signale, il n'y a pas de limite nette avec les cellules « X » contiguës.

DELPORTE émet deux conclusions : les cellules « X » sont pour lui des éléments issus de la couche cellulaire de LANGHANS, les cellules « X » jouent un rôle histolytique capital dans la nidation. Nous ne saurions souscrire à cette interprétation. D'après sa description même et l'aspect microscopique de ses

coupes, d'après nos propres constatations tant utérines qu'extra-utérines, les cellules de LANGHANS des villosités sont presque toujours entourées à leur périphérie par une couche de syncytium.



Fig. 1

Placenta normal

Œuf de d'ÉTERNOD (Collection Parat)

ch. — Chorion.

v. — axe vilieux.

l. — Cellules de Langhans, ayant proliféré et se trouvant entourée de toute part éléments syncytiaux.

s. — Éléments syncytiaux dont 1 très petit (cellule X de Delporte) a pénétré dans un vaisseau maternel et l'a ouvert.

m. — Tissu maternel utérin.

Dans l'hypothèse de DELPORTE, il faudrait donc concevoir que les cellules « X » d'origine langhan-

sienne sont séparées de la couche de LANGHANS par une couche syncytiale intermédiaire. Or, il est moins audacieux de dire qu'on observe tous les degrés entre la couche syncytiale, les formations plasmodiales, les cellules « X »; elles répondent, semble-t-il, aux cellules migratrices, aux avant-gardes du tissu syncytial.

Structure du placenta à terme

Une coupe intéressant toute l'épaisseur du placenta le montre constitué par une lame de tissu mésoblastique « *la plaque choriale* », sur laquelle s'implantent les villosités choriales sectionnées dans toutes les directions et séparées entre elles par les espaces inter-villeux où circule le sang maternel. La plaque choriale est un tissu conjonctif fibrillaire où se ramifient les vaisseaux ombilicaux ; sa surface interne orientée vers l'embryon, est tapissée par l'amnios ; sa surface externe, orientée vers la paroi utérine, est recouverte, dans la région centrale au pourtour de l'insertion du cordon ombilical, par des îlots de trois à dix couches de cellules de LANGHANS disposées en « marquetterie ». Dans la région marginale, par des couches pluristratifiées continues, atteignant jusqu'à 50 assises de cellules de LANGHANS. On s'étonne qu'elles aient pu passer inaperçues à certains accoucheurs et histologistes actuels (voir *Bulletin de la Société d'Obstétrique*, mars et avril 1935).

Chaque villosité possède un tronc qui se détache de la plaque chorale, donne des branches et ramifications libres ou adhérentes à la coque trophodermiennne. Troncs et branches sont édifiés par un axe vasculo-conjonctif avec une artériole issue de l'artère ombilicale qui se ramifie en capillaires dans les petites branches où ils occupent une situation superficielle. Les capillaires se rassemblent en une veinule qui s'anastomose avec celles des autres villosités, au niveau de la plaque chorale. Elles vont former la veine ombilicale qui fait retour au fœtus.

Le placenta est adhérent à la sérotine qui lui envoie des cloisons plus ou moins allongées ou septa, au milieu des villosités entre les cotylédons. Ces septa s'insèrent sur la plaque chorale dans la zone périphérique ; c'est la caduque « placentaire subchoriale » ou « lame obturante ». Les cloisons intercotylédoniennes enferment des cellules géantes et des cellules déciduales. Les bords du placenta se continuent avec l'amnios, le chorion et la caduque, fusionnant en une seule membrane. Nous n'insisterons pas sur la circulation maternelle, sur le mécanisme de la délivrance, sur la restauration de la muqueuse utérine qui sortent du cadre de l'étude que nous nous sommes tracée.

B. ÉTUDE ANATOMIQUE DE LA NIDATION ET DE LA PLACENTATION TUBAIRE.

Dans cette partie de notre exposé, nous ne nous

bornerons pas seulement à l'étude des sacs tubaires renfermant des œufs intacts avec intégrité plus ou moins absolue du sac : 1^o parce qu'il est peu fréquent de n'observer qu'un processus hémorragique ovulaire ou tubopariétal minime ; 2^o parce que l'étude anatomo-histologique de ces cas a été faite remarquablement par M. COUVELAIRE dans sa thèse ; 3^o parce que c'est précisément ce processus d'infarcissement ovulaire, cette période agonique de l'œuf où nous étudierons le comportement des éléments fœtaux et maternels qui présente pour nous un gros intérêt dans l'étude ultérieure que nous ferons des réactions hormonales.

Aussi, les observations que nous apportons et sur lesquelles nous basons notre travail sont des observations de grossesse tubaire avec infarcissement de l'œuf, en voie de fissuration ou d'avortement tubovarien, et qui ont fait l'objet de réactions d'ASCHHEIM et ZONDEK (sauf une, Obs. n^o 11).

1^o Classification topographique des grossesses tubaires pendant les cinq premiers mois

Nous rappellerons brièvement que l'on distingue dans la trompe de FALLOPE deux portions bien distinctes : l'une dite interstitielle, contenue tout entière dans l'épaisseur du muscle utérin ; l'autre, libre, comprise dans l'aileron moyen du ligament large qui lui forme un méso.

Nous éliminerons de notre étude les grossesses

interstitielles, caractérisées par leur développement dans une portion exiguë de la trompe où le chorion muqueux très dense, présente des bourrelets peu saillants, portion qui présente des rapports intimes avec le muscle utérin.

La portion libre comprend classiquement trois segments : un interne, l'isthme ; un externe, l'ampoule ; enfin un segment constitué par des franges s'ouvrant largement dans la cavité péritonéale amarré à l'ovaire : l'infundibulum.

a) *Grossesse isthmique* :

La portion isthmique présente encore une cavité exiguë éloignée de l'ostium abdominal. Aussi comprend-on les caractères généraux de l'évolution des grossesses de cette portion : expansion libre du sac, interruption très précoce de la grossesse par apoplexie ovulaire, rupture primaire du sac dans la cavité péritonéale, d'où hémorragie diffuse. Nous n'avons pas d'observations concernant cette localisation.

La localisation isthmique de la grossesse tubaire serait plus fréquente que ne le disaient les classiques. 20 % au lieu de 10 % des cas. COUVELAIRE en rapportait 7 cas sur 36.

b) *Grossesse ampullaire* :

C'est la variété la plus commune (75 %), 28 cas sur 35 étudiés par COUVELAIRE. C'est la variété qui constitue nos 13 observations. Les modalités de

l'évolution de ces grossesses sont assez variées. L'apoplexie ovulaire précoce n'est pas la règle comme dans les précédentes. Si elle se produit dans le sac fœtal ampullaire, elle détermine non pas la rupture primaire du sac, mais la formation d'un hémato-salpinx avec ou sans hémato-cèle. Cependant, la rupture primaire est fréquente ; elle n'est que retardée, plus tardive que dans l'isthme. On a beaucoup discuté sur le rôle de l'ostium abdominal, sac ampullaire fermé ou sac ampullaire ouvert suivant l'occlusion ou non de cet ostium. Dans nos 12 observations, il était toujours perméable. Nous n'avons pas observé d'hématosalpinx vrai (absence de sang dans le péritoine).

Un caractère important des sacs fœtaux ampullaires réside dans ce fait qu'ils sont pourvus d'un pédicule dès le premier stade de leur évolution. Ce pédicule est constitué par la partie interne non gravide de la trompe et par le mésosalpinx qui, long et souple, peut permettre les changements de situation de la trompe gravide. D'ordinaire, l'expansion du sac se fait sur place dans les parties latérales et élevées du petit bassin, mais l'ampoule gravide peut tomber dans le Douglas, exceptionnellement elle peut subir une torsion sur son axe.

L'expansion du sac fœtal ampullaire peut être :

— péritonéale : le sac reste soit exclusivement tubaire, soit à la fois tubaire et intra-péritonéal, adhérant aux organes voisins par des néo-membranes.

— intra-ligamentaire : partielle le plus souvent.

C'est le cas de 2 de nos observations, nos 1 et 10, la nidation s'était faite dans la paroi même de la trompe (grossesse intra-murale), l'expansion s'était donc faite dans l'épaisseur du méso-salpinx. Dans l'observation 10, il y avait eu effraction de la muqueuse recouvrant l'œuf et hématome intra-tubaire. Dans l'observation 1, la muqueuse était intacte.

Dans une 3^e observation (n° 12), il était difficile d'affirmer qu'elle était intra-ligamentaire, quoique le feuillet postérieur du ligament large fusse compris dans l'hématocèle.

c) *Grossesse infundibulaire* :

De par ses rapports avec l'ovaire et la cavité péritonéale, elle diffère tout particulièrement. Citons les grossesses développées dans les pavillons accessoires, éventualité des plus exceptionnelles. Nous n'apportons aucune observation.

2^o Anatomie de la trompe gravide en dehors du sac

En dehors du sac, loin de l'œuf, la lumière tubaire reste perméable, l'épithélium n'est pas desquamé, le revêtement épithélial est cylindrique et cilié, aplati et sous-cubique à l'extrémité de quelques franges. L'épaisseur de la paroi tubaire reste identique à celle de l'état normal. Seul le système vasculaire subit une légère hypertrophie de toutes les couches. Quelques

grosses cellules à protoplasme et noyau clairs se montrent discrètement, cellules déciduales. Quand la grossesse est plus avancée, entre le 2^e et le 3^e mois, les modifications sont plus accentuées ; elles restent cependant minimales et inconstantes à distance du sac, devenant plus nettes à proximité du pôle ovulaire. Elles consistent en une hypertrophie du système vasculaire de toutes les couches, une hypertrophie générale de la couverture musculo-conjonctivo-vasculaire sous-péritonéale et dans l'apparition au niveau de la muqueuse d'îlots discrets de grosses cellules pâles (cellules déciduales).

Au niveau du pôle du sac : avant d'aborder le sac, le canal tubaire sinueux dessine des méandres accolés et tassés en un bloc compact sous-péritonéal, flanquant les deux pôles de l'œuf dans la grossesse isthmique, le pôle interne de la grossesse ampullaire. On retrouve les modifications d'hypertrophie précédente avec, de plus, une hyperleucocytose notable, les franges sont épaissies et accolées, circonscrivant des culs-de-sac pseudo-glandulaires : de grosses cellules pâles en îlots bourrent le chorion muqueux hypertrophié : cellules que l'on peut reconnaître comme étant déciduales.

En résumé, dans les grossesses tubaires jeunes, les modifications de la paroi tubaire et de la muqueuse sont minimales à distance de l'œuf. Elles s'accroissent et s'intensifient avec l'évolution de la grossesse et au fur et à mesure qu'on s'approche du sac fœtal. Elles portent sur tous les éléments de la trompe dans le

secteur de nidation. La réaction gravidique au niveau de la trompe, en cas de nidation tubaire, est donc *limitée, irrégulière et inconstante*.

3° Anatomie topographique de l'œuf dans le sac tubaire

Une coupe perpendiculaire au grand axe longitudinal du sac, au niveau de la plus grande circonférence de l'œuf, montre dans l'observation princeps de COUVELAIRE : 1° au centre, l'embryon ; 2° l'amnios complet, formé par une couche lamellaire interne de cellules plates, doublée d'une couche de cellules fusiformes allongées, très grêles, à noyau renflé ; 3° l'espace inter-amniochorial dans lequel se trouve la vésicule ombilicale. La surface interne est tapissée par un épithélium cylindrique haut, à gros noyau vésiculeux, s'invaginant en cul-de-sac dans la couche vasculaire. La surface externe est tapissée par une couche de cellules grêles, peu colorées, à bords libres dentelés, pourvus d'un noyau basal ; 4° le chorion, membrane circulaire, constitué par une couche conjunctivo-vasculaire que double extérieurement une assise de cellules cubiques (cellules de LANGHANS), séparée de l'espace intervilleux par un mince revêtement plasmodial à petit noyau fortement coloré (syncytium) ; 5° le placenta : toute la circonférence du chorion est villeuse ; 6° la capsule externe de l'œuf, constituée en partie par la greffe pariétale de l'œuf, en partie par le pôle libre de l'œuf, séparée

par une couche de fibrine dense de la paroi tubaire, libre de toute adhérence.

De l'ensemble de plusieurs coupes, on peut conclure :

a) Que l'œuf tubaire présente un chorion villex dans toute son étendue ;

b) Qu'il n'est inséré à la paroi tubaire que sur une partie seulement (zone d'insertion pariétale), tandis que l'autre partie est libre, faisant librement saillie dans la cavité tubaire aplatie et excentrique, donnant ainsi de fausses images diverticulaires.

c) L'œuf tubaire plus âgé (trois à quatre mois) présente un chorion partiellement villex ; le placenta est devenu discoïde, localisé à la zone d'insertion pariétale (observation n° 8).

d) Le pôle libre de l'œuf ne contracte aucune adhérence avec la paroi tubaire libre qui lui fait face, laissant ainsi une certaine perméabilité au canal tubaire de la corne utérine au pavillon. Cependant, dans une de nos observations (n° 8), il y avait bien une adhérence certaine.

Ce mode de nidation pariétale et limitée sur lequel insiste tant COUVELAIRE n'est pas unique. L'infarcissement rapide de l'œuf, son décollement de la paroi tubaire empêchent la plupart du temps d'étudier de façon précise les différents modes de nidation. FALK cependant, ayant eu la bonne fortune d'étudier plusieurs œufs, individualise trois types de nidation : 1° un type « luminal or imbedding », ce mode comportant une insertion portant sur toute la circonfé-

rence de la lumière tubaire, n'évoluant, dit-il, jamais vers la rupture, mais vers l'avortement tubaire ou l'hématosalpinx. Nous pensons, en effet, que ce mode est le moins défavorable pour le développement jusqu'à terme du fœtus, à moins d'infarcissement ovulaire entraînant la mort de l'embryon. L'étendue de l'insertion tubaire, au début tout au moins, compenserait le peu d'épaisseur de la trompe ; WLADIKa en rapporte une observation ;

2° un type « mural ».

De ce type, nous apportons deux observations (nos 1 et 10) qui correspondent au développement de l'œuf dans la paroi tubaire. Dans l'observation n° 1, l'œuf gros comme une mandarine, occupe la paroi inférieure de la trompe, sous le revêtement épithélial de la muqueuse, dédoublant les deux feuillets du mésosalpinx. Sur ce sac ovulaire, la lumière de la trompe est sensiblement normale ; les replis de sa muqueuse sont seulement aplatis. Le sac comprend : 1° une cavité centrale arrondie, de 3 centimètres de diamètre, contenant du liquide amniotique et un fœtus de 1 centimètre environ ; 2° un placenta épais suivant les points de 5 à 15 millimètres, très infarci ; 3° une coque blanchâtre à la coupe macroscopique. Il n'y a donc dans cet œuf aucun pôle libre. C'est par toute sa surface qu'il s'insère au chorion de la trompe. Expliquer ce mode de nidation nous semble difficile ; y a-t-il eu effraction de la muqueuse tubaire

et réparation ? Aucune coupe ne nous a permis de voir ses points de pénétration. Y a-t-il eu nidation au bord même d'une frange ? (l'infundibulum étalé avait complètement disparu), puis développement et



Fig. 2. — (Obs. n° 1. Bo.). — Grossesse tubaire intra-murale.

t et *t'* : franges tubaires latérales œdémateuses.

p : pôle de l'œuf correspondant vraisemblablement à son point d'effraction ; la muqueuse est dépliée et l'hématome saille dans la cavité tubaire.

ch. : plaque choriale immédiatement sous-séreuse.

v. : nombreuses villosités placentaires dans l'hémorragie maternelle.

progression de l'œuf entre muqueuse tubaire et feuillet péritonéaux du mésosalpinx ? Ce n'est qu'une hypothèse.

Dans une deuxième observation (n° 10) l'œuf infarci du volume d'un petit œuf, occupe le mésosalpinx et tend à englober la partie dilatée de la trompe. Cette masse est bosselée, revêtue de la seule séreuse. Elle saille surtout à la face postérieure du méso ; des villosités ont perforé la face inférieure de la muqueuse tubaire et ont provoqué un hématome circonscrit dans la lumière tubaire. Cet hématome implanté sur l'orifice de perforation avait passé à un examen macroscopique pour un placenta lui-même. L'examen histologique est venu rectifier cette erreur.

3° Un type « lumino mural », le plus fréquent. Enfin, BANDLER décrit une forme « centrifuge » où le trophoblaste, après avoir fait sa nidation en un point localisé de la muqueuse tubaire, s'étend, se développe en dissociant le muscle tubaire de sa muqueuse, encerclant cette dernière qui conserve cependant une lumière centrale.

Étude anatomique du pôle libre de l'œuf (Zone correspondante à la réfléchie)

a) Il existe dans la trompe gravide, pendant les premiers mois, une membrane limitant du côté tubaire le pôle libre de l'œuf. Elle est effacée mais persistante.

b) Cette membrane est constituée par une couche capsulaire continue, essentiellement formé par un stroma alvéolaire de fibrilles denses dans les mailles duquel gisent des groupes de cellules polygonales

claires à gros noyau, analogues à celles que l'on trouvera dans la capsule externe de l'œuf, zone d'insertion pariétale, en continuité avec les colonnes cellulaires pré-villeuses du placenta.

c) La membrane capsulaire est renforcée du côté de la cavité tubaire, soit par quelques franges grêles, allongées, à épithélium aplati, souvent desquamé dont le stroma ne présente aucune réaction déciduale, soit par des bandes discontinues de fibrilles lâches plus ou moins infiltrées de leucocytes ; enfin, elle peut être en rapport direct avec la cavité tubaire.

d) On ne rencontre pas de vaisseaux sanguins dans la continuité de la membrane limitante du pôle libre de l'œuf.

e) La couche capsulaire libre se continue directement avec la capsule externe pariétale de l'œuf ; la muqueuse tubaire semblant découpée à l'emporte-pièce à l'angle du sinus. Quelquefois une frange tubaire s'accrole à la surface de la capsule libre formant chaton.

f) La paroi tubaire qui fait face au pôle libre de l'œuf est tapissé par une muqueuse continue ; la muqueuse est normale ou seulement étirée ; l'épithélium est cubique. La paroi musculo-conjonctivo-vasculaire, riche en vaisseaux et plus épaisse que dans la zone d'insertion pariétale de l'œuf. Pour COUVELAIRE donc, la membrane limitante du pôle libre de l'œuf tubaire ne lui semble faire que topographiquement fonction de réfléchie.

Cependant deux de nos observations nous per-

mettent d'apporter des éléments nouveaux à ces conclusions :

Dans l'une, observation n° 8, le pôle libre de l'œuf était accolé à la paroi tubaire très aminci. L'épithélium, très aplati, converti en une sorte d'endothélium, était en rapport étroit avec l'amnios, les villosités choriales à ce niveau ayant complètement disparu.

Dans l'autre (observation n° 1), la muqueuse tubaire examinée dans son ensemble, sur toute sa largeur de cylindre déployé, semblait parfaitement intacte. Elle apparaît comme une « caduque réfléchie » ; si la zone interne était d'aspect normal avec 4 replis élevés, la zone moyenne présentant des replis à peu près effacés, laissant voir l'œuf par transparence, la zone externe reprenait un aspect normal. Dans cette zone moyenne, la muqueuse était réduite à une seule couche unicellulaire ; la sous-muqueuse était laminée par l'hémorragie placentaire, les vestiges de la musculature étaient dissociés par des infiltrations sanguines (voir fig. 2).

Étude anatomique de la greffe de l'œuf sur la paroi tubaire ou zone d'insertion pariétale

1° Au stade d'œuf vivant, peu infarci, tel qu'il est décrit dans l'observation-princeps de COUVELAIRE et que nous avons retrouvé dans notre observation n° 9.

2° Au stade d'œuf agonique, infarci, tel que nous

le montrent plusieurs de nos observations (observations n^{os} 4, 10 et 11).

1. *Stade d'œuf vivant de quatre semaines.*

La zone d'insertion est d'abord constituée par les éléments du placenta. Ce sont des troncs vilieux, longs, épais, émanations du chorion. Le stroma est constitué par du tissu conjonctif très lâche, à éléments cellulaires étoilés. A la périphérie de ces troncs, courent des capillaires ectasiés, bourrés de globules rouges nucléés. Le revêtement de ces troncs vilieux est double comme celui du chorion ; il est constitué par :

a) Une assise régulière de cellules cubiques, hautes de $10\ \mu$ limitées par une fine membrane d'enveloppe, renfermant un peu de protoplasme très clair concentré autour du noyau ovulaire ; celui-ci prend bien la coloration. Il est entouré d'une membrane nucléaire et pourvu d'un nucléole : c'est la *couche cellulaire de LANGHANS*.

b) Une lame plasmodiale superficielle d'épaisseur irrégulière, colorée en rouge foncé par l'éosine, sans différenciation des limites cellulaires, semée irrégulièrement de noyaux, que l'hématoxyline colore en violet très foncé presque noir : c'est le *syncytium*.

Sur ces troncs vilieux se branchent des villosités plus grêles, mais ne renfermant pas de vaisseaux fœtaux. Elles sont toujours constituées par deux couches distinctes : couche cellulaire et couche plas-

modiale, mais les éléments de la couche de LANGHANS sont plus volumineux ; l'épaisseur de la couche plasmodiale plus grande et plus régulière que sur les troncs villeux. Au milieu du tissu conjonctif de la villosité sont éparses quelques grosses cellules polygonales (cellules de HOFBAUER, ne se distinguant en rien morphologiquement des cellules de LANGHANS. Du côté de la paroi tubaire, la couche cellulaire de la villosité se continue avec un bloc compact de cellules polyédriques juxtaposées, sur lequel se réfléchit la couche plasmodiale. Ces blocs cellulaires couvrent parfois entre la lame chorale basale et la paroi du sac une surface beaucoup plus considérable que les villosités proprement dites. Leur nombre et leur dimension sont en rapport inverse avec le nombre et la dimension des villosités proprement dites. Parfois en plein centre de ces colonnes cellulaires apparaissent quelques éléments conjonctifs discrets, pointe avancée du tissu conjonctif fœtal, refoulant excentriquement les assises de cellules polygonales. Autour de ces colonnes cellulaires revêtues par une mince lame plasmodiale qui a créé l'effraction dans le tissu tubaire, circule le sang maternel dans les mêmes conditions que dans l'espace intervilleux définitif. COUVELAIRE les appelle « colonnes cellulaires pré-villeuses ». Enfin, il existe des blocs cellulaires irrégulièrement fragmentés, formés de cellules peu volumineuses plus claires, séparées entre elles par des espaces libres, polyédriques ou circulaires. D'autres cellules 10 à 25 fois plus volumineuses à protoplasme pâle, à noyaux multiples

réguliers, clairs, peu riches en chromatine avec nucléoles, véritables cellules géantes. Elles sont quelquefois creusées de vacuoles. A côté de ces masses plasmodiales à noyau clair, existent des plaques plasmodiales à type syncitial. On ne voit de sang maternel qu'entre les plaques plasmodiales multi-nucléées ; celles-ci l'isolant des parties pleines des blocs cellulaires.

Sur d'autres coupes (œuf de deux et trois mois), les colonnes cellulaires sont particulièrement intéressantes à observer pour COUVELAIRE, car les cellules, dit-il, dont elles sont composées présentent toutes les formes de transition morphologique entre l'épithélium chorial de la couche cellulaire de la villosité (cellules de LANGHANS) et les grosses cellules de la capsule de l'œuf. Les cellules d'abord contiguës, pressées les unes contre les autres avec leurs noyaux très vivement colorés, s'éparpillent progressivement, deviennent plus volumineuses. Leur protoplasme devient plus réfringent, la couche plasmodiale de la villosité se réfléchit à la surface externe de ces colonnes cellulaires, puis sur la nappe capsulaire qui les continue.

Sur l'ensemble de plusieurs coupes, au niveau et en dehors de la capsule se trouvent des lacunes vasculaires intermédiaires entre l'espace intervilloux et les vaisseaux maternels de la paroi tubaire ; ce sont des cavités allongées revêtues par un endothélium.

Comportement des éléments fœtaux au niveau de la paroi tubaire.

C'est la coque de l'œuf, nappe compacte en continuité directe avec les colonnes et les blocs cellulaires de l'espace intervillositaire et avec la paroi musculo-conjonctivo-vasculaire du sac tubaire. Elle comprend une couche irrégulière des cellules et des masses protoplasmiques multi-nucléées de type syncytial, dissociées par des travées de fibrilles denses. Ça et là des amas diffus de globules rouges maternels (hémorragies interstitielles) séparent la coque de l'œuf de la paroi du sac. On trouve de plus une infiltration leucocytaire diffuse (COUVELAIRE), une infiltration lymphoïde et plasmocytaire qui atteint son maximum au contact même de la coque de l'œuf.

On peut donc conclure de l'ensemble des observations histologiques :

a) à l'absence d'épithélium tubaire au niveau de l'insertion pariétale de l'œuf,

b) à l'absence totale d'enchâtonnement placentaire par une membrane obstruante ; il y a simple accrochage des villosités que des hémorragies décollent plus ou moins rapidement en créant des strates,

c) à l'absence de réaction conjonctive de la paroi tubaire, aboutissant à la formation de septa maternels, agissant en tant que « crampons » et de formation assimilable à la spongieuse de la caduque utérine,

d) à l'insignifiance de la réaction gravidique du

tissu tubaire conjonctif décelable seulement par les cellules déciduiformes en petit nombre,

e) à la *présence* d'une infiltration lymphoïde et plasmocytaire au voisinage de la coque, en plus de l'infiltration leucocytaire (COUVELAIRE),

f) à l'*absence* de limites nettes entre éléments fœtaux et maternels qui nous fait préférer pour la zone périphérique de l'œuf le nom de « coque » à celui de « capsule externe »,

g) à la *présence* de tissu syncitial en pleine couche musculaire, au voisinage même du péritoine,

h) à la *présence* dans la coque de l'œuf, d'éléments morphologiques variés.

— Cellules polygonales claires, pourvues d'un gros noyau clair.

— Grosses cellules à protoplasme dense, pourvu d'un noyau pâle unique ou de noyaux multiples. (cellules géantes), véritables « plaques » plasmodiales.

— Plaques plasmodiales foncées de forme très irrégulière, à petits noyaux très foncés et irréguliers.

Entre les éléments cellulaires, existe de la fibrine dense.

ABEL, KLEIN, ZEDEL, WEBSTER donnaient l'étiquette de « déciduale » aux éléments cellulaires trouvés dans la capsule externe, qu'ils voulaient rapprocher de la decidua serotina. COUVELAIRE, après KUHNE, pense que la capsule externe ou coque de l'œuf, est constituée par des éléments d'origine fœtale qui se substituent aux éléments maternels. Ce sont les cellules « X » de DELPORTE.

L'interprétation diffère quand il s'agit d'établir une filiation entre ces cellules et la couche de LANGHANS ou la couche syncytiale. C'est pourquoi nous allons insister sur un point qui nous semble impor-



Fig. 3. — (Observation 8). *nn'* : hémorragie maternelle
p : placenta fœtal.
S : Avant-garde syncytiale située au sommet du coin fœtal et perforant le tissu tubaire.

tant : les colonnes villeuses de LANGHANS, les colonnes pré-villeuses ont presque toujours à leur périphérie une lame de syncytium ; c'est au contact de ce syncytium qu'on peut voir l'effraction du tissu maternel et les strates hémorragiques. Quand il n'existe pas de tissu syncytial, l'assise de LANGHANS s'accole simplement au tissu tubaire, sans que l'on

puisse noter d'effraction à ce niveau. Le syncytium, élément de la villosité ou agissant isolément, semble seul pourvu du pouvoir histolytique et angioclas-

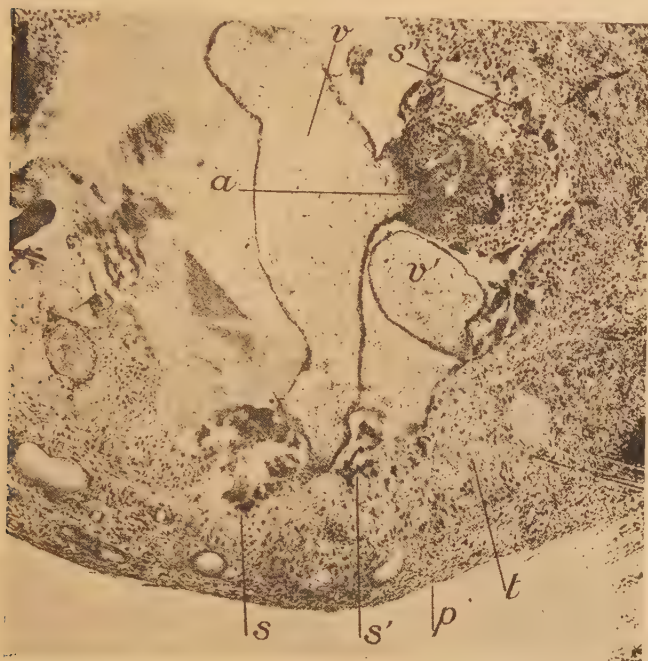


Fig. 4 (Observation n° 5). — *t* : paroi tubaire profondément creusée par les éléments syncytiaux *s* et *s'* jusqu'à peu de distance du péritoine. *ss'* syncytium.

p. péritoine.

v. La villosité dégénérée (axe œdématéux, en partie histolysé) laisse échapper en *a* de nombreuses cellules de Langhans, précédées par des éléments syncytiaux *ss* et *s'* qui viennent tarauder la muqueuse tubaire. Il en est de même au niveau de la villosité *v'*.

tique. L'étude cytologique, d'autre part, des cellules « X » permet, semble-t-il, de les ramener à une origine

syncytiale plutôt que langhansienne. Elles présentent,

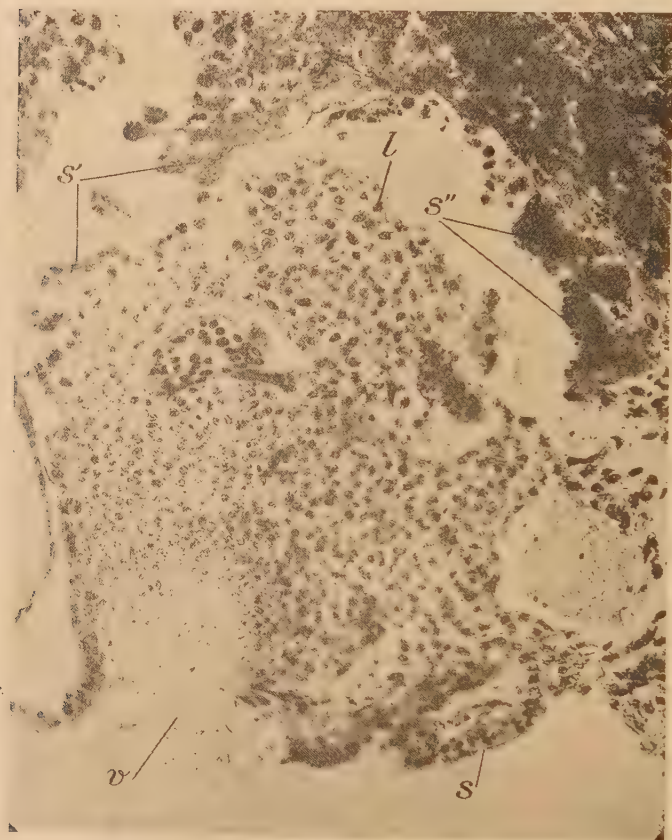


Fig. 5. — Le gros massif langhansien issu du revêtement de la villosité dégénérée *v*. Nombreuses mitoses. A la périphérie du massif langhansien, éléments syncytiaux *s*, *s'*, *s''*.

s' et *s''* attaque le tissu tubaire. On voit également un plasmode isolé au milieu du massif langhansien.

en effet, une bordure en brosse plus ou moins apparente, une couche de vacuoles sous-cuticulaire, des

enclaves diverses et une zone de Golgi juxtanucléaire et diversement polarisée.

2. *Stade d'œuf agonique.*

A ce stade, l'embryon est mort en voie de résorption. La courbe de l'hormone gonadotrope dans les urines décroît. Il faut injecter des doses croissantes pour obtenir une R. A. Z. positive. La réaction peut même être négative (observations n^{os} 4 et 10).

Que constate-t-on ? *Du côté de la paroi tubaire*, on constate de véritables pertes de substance ; cette paroi réagit à peine par une légère infiltration lymphoïde et un minimum de transformation déciduiforme. Ce sont de véritables puits qui amènent les villosités au contact de la séreuse péritonéale (observation n^o 11. Fig. 6).

Du côté fœtal, placentaire, l'œuf est généralement presque complètement infarci par les hémorragies successives, et l'on constate des strates d'âge différent : hématomes récents, hématomes organisés. Ce qui frappe, c'est la grosse activité du syncytium qui tend à se libérer des villosités. Il constitue de véritables amas plasmodiaux qui creusent la musculuse tubaire et vont ouvrir les vaisseaux (observation n^o 11). Ce syncytium pousse à distance de véritables avant-gardes angioclastiques sous forme de cordons plasmodiaux, et essaient des plasmodies à distance, cellules migratrices. Le syncytium rampe parfois à la surface de l'hémorragie maternelle et pénètre l'infarctus de travées plasmodiales. Les

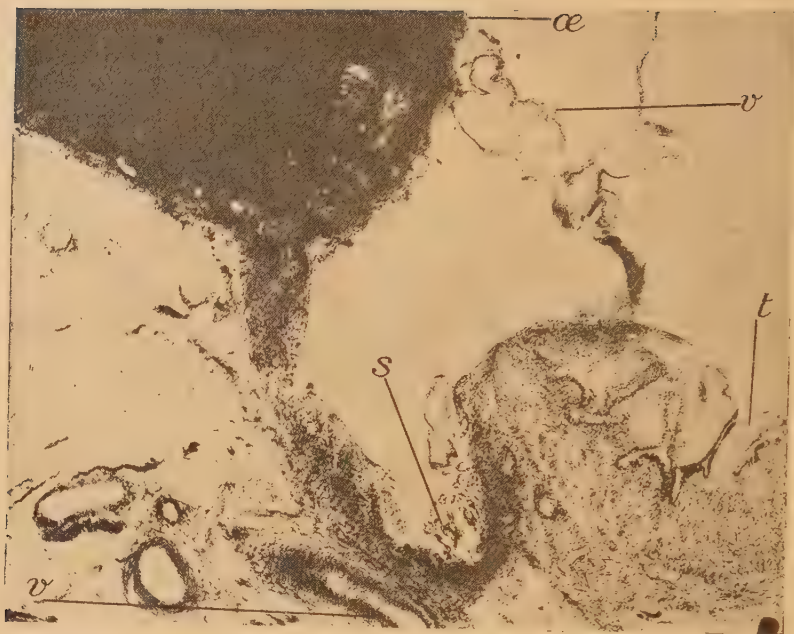


Fig. 6. — (Observation n° 11). Réaction préagonique de villosité foetale.

t. muqueuse tubaire.

æ. œuf infarci.

v. Villosités foetales plus ou moins dégénérées mais dont le syncytium prolifère.

s. Syncytium ayant proliféré et ayant creusé la paroi tubaire jusqu'à proximité du vaisseau *v.* (*v* inférieur).



Fig. 7. — Obs. n° 4. Les 7 points noirs indiquent l'emplacement des plus grosses villosités en train d'essaimer leur syncytium dont on voit les éléments sous forme de petits points blancs au milieu de l'œuf infarci :

p. pédicule d'implantation.

æ. œuf infarci.

t et *t'* : muqueuse tubaire.

cellules de LANGHANS sont tantôt, inexistantes dégénérées — leur noyau est en pycnose et leur protoplasme sombre et tuméfié — l'axe mésenchymateux ne prend plus la coloration vitale et les fibrilles précollagènes apparaissent plus ou moins hyalinisées ; tantôt présentes, mais elles ne semblent pas participer au processus de prolifération pré-agonique du syncytium. Elles restent indifférentes, vacuolisées, à demi-dégénérées.

TROISIÈME PARTIE

I. — HORMONES DE GROSSESSE ET RÉACTION D'ASCHHEIM-ZONDEK

Ces études de la physiologie de la gestation ont été abordées, dès 1925, par FRANK, LAQUEUR, pour ce qui est de la folliculinémie au cours de la gestation chez la femme. ASCHHEIM l'a abordé en 1926, quant à la présence d'hormone antéhypophysaire circulant dans le sang et démontré par l'implantation de decidua à la souris impubère, mais ce problème n'a vraiment acquis toute son ampleur que le jour où ASCHHEIM et ZONDEK ont démontré la présence de l'élimination massive de l'hormone antéhypophysaire au cours de la gestation chez la femme.

L'élimination de l'hormone antéhypophysaire au cours de la gestation a permis à ASCHHEIM et à ZONDEK de déterminer un état d'élimination hormonale urinaire qu'ils ont cru autrefois spécifique de la gestation et lié à une hypersécrétion antéhypophysaire.

Un fait est indiscutablement démontré. L'injection de 2 cc. 5 à la souris impubère de 7 grammes

déterminant, en 100 heures, un effet de lutéinisation de l'ovaire, permet d'affirmer presque sûrement qu'il s'agit d'urine de femme enceinte ; et si cet effet n'apparaît pas, on peut dire qu'il n'y a pas gestation ou même plus exactement qu'il ne s'agit pas d'une grossesse normale.

La signification des éliminations hormonales au cours de la grossesse reste un problème non résolu et qui peut être un sujet de discussions multiples. ASCHHEIM et ZONDEK ont admis que cet effet de lutéinisation ovarienne provoqué chez la souris impubère pouvait être rapproché de l'effet de lutéinisation de l'ovaire au cours de la gestation. Cette notion a été fortement critiquée par PHILIPP qui a montré qu'on ne pouvait guère admettre une notion d'hyper-sécrétion hypophysaire au cours de la gestation et il a montré par ses résultats d'implantation négatifs d'hypophyse humaine de grossesse qu'on pouvait rechercher ailleurs que dans l'hypophyse l'origine de l'hormone dite antéhypophysaire trouvée dans l'urine de femme enceinte et il a admis une origine trophoblastique.

Quelle est la valeur et la signification biologique de ces substances hormonales ? C'est là un problème particulièrement difficile à résoudre.

L'effet observé par MORICARD au cours de l'ovogénèse et l'interprétation qu'il en a donné permettent de concevoir une fonction particulièrement importante à ces corps chimiques hormonaux trouvés dans l'urine de la femme enceinte. Les observations

de AMATI, de DE SNOO ont démontré que l'ovariectomie chez la femme enceinte, quand elle n'est pas suivie d'avortement laisse intact l'élimination de la folliculine et ceci même en l'absence de l'ovaire.

FRANK a, par ailleurs, pu proposer comme test de mort du fœtus la disparition de la folliculine sanguine au cours de l'évolution de la grossesse. Il y a donc toute une série d'arguments qui permettent de voir qu'il existe une relation entre la vie de l'œuf et l'élimination de la folliculine.

Dans sa thèse sur l'étude des fonctions de la folliculine, intitulée « Proliférine sexuelle femelle », MORICARD a montré qu'on n'avait pas le droit sur le simple fait, que la folliculine ne provoque pas le développement folliculaire, d'en conclure qu'elle n'agit pas sur le développement de l'ovule. MORICARD, se basant sur les travaux de SCHOELLER et GOEBBLS qui ont mis en évidence des relations, entre la maturation de la fleur et la formation du fruit, sur ceux de BUTENANDT qui a montré la possibilité de cristalliser la folliculine dans le règne végétal, admet que si les conditions de maturation de l'ovocyte sont sous la dépendance de la mitosine gamétotrope il y a probablement association d'action de la mitosine gamétotrope et de la folliculine du liquide folliculaire. Une telle interprétation rend infiniment compte de l'élimination de ces hormones au cours de l'évolution de la gestation et l'on peut dire que la croissance des cellules sexuelles femelles et vraisemblablement aussi des cellules sexuelles mâles,

est sous leur dépendance. Après fécondation de l'ovule par un spermatozoïde, la cellule nouvelle constituée acquiert un potentiel dont la nature exacte nous est inconnue, mais dont l'existence est évidente. Cette cellule peut se diviser indéfiniment et former un embryon et, pour le faire, il suffit qu'elle soit dans les conditions de température favorable, qu'elle ait un matériel nutritif suffisant et elle trouvera en elle-même la possibilité de déclancher des divisions cellulaires multiples qui conduiront à la formation d'un individu. Cette notion semble absolument évidente et touche au bon sens, dit l'auteur, quand on l'interprète à travers les faits évidents relatifs au développement des œufs télolécithes et, en particulier, dans le développement des œufs des oiseaux. Et, comme il le pense, il semble bien que c'est dans l'œuf lui-même qu'il faut rechercher l'origine de la « mitosine » ou hormone gonadotrope et de la folliculine trouvée dans l'urine de femme enceinte. Ces deux substances peuvent être considérées comme des hormones de croissance de l'ovocyte, elles sont probablement aussi les hormones de croissance du tissu embryonnaire et cette hypothèse, d'une façon moins précise, avait déjà été envisagée par LAQUEUR quant à la folliculine.

EVANS, qui a décrit l'hormone de croissance, considère que l'origine et la nature des hormones trouvées dans l'urine de femme enceinte nous est complètement inconnu quant à leur origine et à leur fonction.

La conception de mitosine trouve dans l'inter-

prétation relativement facile de ces éliminations hormonales un très gros argument de vraisemblance.

TECHNIQUE DE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE
DE LA GROSSESSE

Les recherches de FRANK, de LAQUEUR sur l'étude de la folliculinémie au cours de la grossesse avaient orienté des auteurs sur la possibilité d'une technique de diagnostic biologique au moyen de l'étude de la folliculinémie chez la femme enceinte. Mais c'est à ASCHHEIM et à ZONDEK que revient le mérite d'avoir mis en évidence une relation quasi-certaine permettant de faire le diagnostic biologique de la grossesse au moyen de la détermination des effets provoqués par des substances ayant une activité analogue à celle des hormones antéhypophysaires.

Dans l'étude d'une réaction hormonale toute une série de recherches préliminaires déterminent d'abord l'existence de cette relation fonctionnelle. On caractérise ensuite les modifications morphologiques qui peuvent servir à définir l'action hormonale et ensuite ce test hormonal peut être utilisé à une application diagnostique liée à un mode quantitatif de l'élimination urinaire de cette hormone.

En 1926, ZONDEK et ASCHHEIM apportent un test de relations hypophyso-ovariennes en montrant que l'implantation d'hypophyse déclanche le développement folliculaire suivi de formation de corps jaune.

En 1927, ZONDEK et ASCHHEIM montrent l'élimi-

nation urinaire provoquant cet effet hormonal chez la femme enceinte.

En 1928, ils précisent à nouveau cette relation et montrent que si l'injection de 1 centimètre cube à 2 centimètres cubes d'urine, est suivie d'un effet de lutéinisation de l'ovaire de souris, elle permet d'affirmer l'état de gestation chez la femme.

En 1927, SMITH et ENGLE démontrent que l'implantation de tissu antéhypophysaire chez le mâle provoque le développement testiculaire suivi d'un effet de développement du tractus génital sans qu'il insiste spécialement sur l'effet de développement des vésicules séminales. Cette analyse a été faite au moyen d'un extrait antéhypophysaire par STEINACH qui, en 1928, sur le rat impubère, a pu préciser d'une façon complète la réaction tardive subie par le tractus génital mâle et il a montré que chez les animaux injectés au moyen d'extrait antéhypophysaire pendant une période variant de 9 à 18 jours, il y avait une augmentation considérable du volume des vésicules séminales, cet effet ayant été caractérisé par les variations de diamètre des vésicules. Chez les témoins, la longueur des vésicules est de 4 millimètres environ, leur largeur de 1 millimètre et chez les animaux traités elle atteint jusqu'à 17 millimètres de long et 8 millimètres de large.

FELS, la même année, a entrepris des recherches comparables, mais moins précises.

En 1928, BROUHA, HINGLAIS et SIMONNET, ont été amenés à vérifier les résultats de la réaction

ASCHHEIM-ZONDEK et à les critiquer fortement, puisqu'ils ont admis que cette réaction donnait 30 % de résultats inexacts, ce qui les a amenés, en 1929, à utiliser le développement des vésicules séminales comme critère de l'action des substances hormonales antéhypophysaires passant dans l'urine de la femme enceinte. Quoique cette méthode ait pour elle l'apparente précision d'un titrage pondéral, elle n'est pas plus exacte que la méthode préconisée par ASCHHEIM quand on a l'habitude de la lecture de cette première réaction, et qui a l'avantage d'être plus rapide.

Dans les recherches sur la détermination d'un test pratique à fin de diagnostic biologique de la grossesse, il faut donner une place spéciale aux travaux de FRIEDMANN, qui, dès 1929, a montré que l'on pouvait déclancher l'ovulation, la formation de follicules hémorragiques chez la lapine adulte au moyen de l'injection d'urine de femme enceinte. Cette observation devait être l'objet de confirmations multiples. Il est à remarquer que peu de temps après eux, Adèle BROUHA, d'une façon indépendante, avait fait des observations similaires.

Dans les études qu'il a poursuivies sur les actions de l'hormone de femme enceinte sur le Lapin, FRIEDMANN a attaché une attention toute spéciale à l'effet d'ovulation et de formation de corps jaune et il a pu montrer que l'on pouvait provoquer celles-ci avec une dose d'urine correspondant à 0 cc. 06.

Dès leurs premières recherches, ASCHHEIM et

ZONDEK ont été amenés à faire des études sur les éliminations hormonales au cours de l'évolution des chorio-épithéliomes chez la femme et chez l'homme. Par des titrages, dès 1930, ils ont précisé les rapports entre les éliminations massives des hormones et le développement de ces tumeurs. En 1931, ZONDEK, dans son livre, a donné même avec précision une méthode de titrage au moyen du réactif sourisau impubère femelle. Il a montré qu'après injection d'une urine diluée dans de l'eau et injectée à des doses correspondant à un centième de centimètres cubes de l'urine primitive, on pouvait encore obtenir un effet de lutéinisation de l'ovaire de souris. Par ailleurs, ces auteurs insistaient sur une notion très importante, lorsqu'à la dose de 2 centimètres cubes l'injection d'urine ne donne pas un résultat positif on peut en conclure qu'il s'agit d'une grossesse avec œuf mort.

En France, BRINDEAU, HINGLAIS ont étendu ces recherches en utilisant la méthode de FRIEDMAN, pour l'établissement de leur échelle de titrage. Les auteurs qui n'ont jamais donné une technique complète de leur méthode de titrage, ont donné comme unité l'apparition d'un follicule hémorragique sur un seul ovaire.

Il faut d'ailleurs faire remarquer que l'effet de follicules hémorragiques ne peut pas être délimité d'une façon précise de l'effet de lutéinisation de l'ovaire étant donné leur signification identique. N'ayant pas entrepris une analyse de ces phénomènes d'ordre his-

tologique, nous ne pouvons donner ici de précisions extrêmes quant à la valeur relative des effets de formation de follicules hémorragiques et des effets d'ovulation et de lutéinisation.

BRINDEAU et HINGLAIS admettent que dans la grossesse normale on ne peut pas trouver plus de 4.500 unités-lapins par litre d'urine, ce qui fait un titrage beaucoup moins élevé que celui qui découle des recherches de FRIEDMANN.

Des discussions multiples ont été ouvertes pour savoir si on devait prendre le sérum ou l'urine de femme enceinte pour faire le titrage, il est certain que pour une analyse courante de laboratoire l'utilisation du sérum évite les erreurs qui pourraient survenir d'un recueillement incorrect des urines, car pour faire des titrages il est nécessaire de le faire sur des urines du matin rendues atoxiques. BRINDEAU et HINGLAIS semblent avoir, avec leur méthode de titrage, une précision qui atteint le centième. Cette précision répond-elle à l'exacte teneur en hormone du sérum ou de l'urine. Il est difficile de l'affirmer d'après ce que nous avons dit plus haut. Dans ces titrages hormonaux la seule chose qui soit nécessaire, c'est d'avoir un ordre de grandeur et, dans certains cas, la notion d'une variation peut-être importante.

A la Clinique gynécologique on utilise un animal réactif, la lapine, suivant la technique de FRIEDMANN, formation des follicules hémorragiques. La réaction courante du diagnostic biologique de la grossesse est faite par une injection intraveineuse *unique* de

12 centimètres cubes d'urine du matin rendue atoxique, ce qui donne un résultat absolument constant dans les cas de grossesse normale et très généralement constant dans les cas de grossesse avec mort du fœtus : la lecture est faite 48 heures après l'injection.

L'injection de 4 centimètre cube d'urine du matin ou de 4 centimètre cube de sérum de la femme enceinte normale, détermine d'une façon, sensiblement constante, l'apparition de follicules hémorragiques dans l'ovaire. Si cette réaction est négative on peut admettre qu'il s'agit vraisemblablement d'une grossesse avec œuf mort et dans ces conditions on refait un titrage avec 2 cc. 5 d'urine ou de sérum, et la réaction est alors inconstamment positive. En raison de la variabilité de réceptivité des follicules ovariens à l'action de la mitosine gamétotrope, il est donc illogique de prendre pour critère la formation d'un follicule hémorragique sur un seul ovaire et sur un seul animal. On ne peut attribuer à un titrage hormonal qu'un ordre de grandeur avec une variation aisée du simple au double, mais, par contre, un titrage un peu précis peut être facilement donné en déterminant le moment où la réaction est encore perceptible (formation de follicule hémorragique) et le moment où elle disparaît (absence de follicule hémorragique) dont l'interprétation peut d'ailleurs être un peu délicate en raison de la possibilité de formation de corps jaunes.

2) RÉSULTATS, CONSTANCE, VALEUR DE LA RÉACTION, D'ASCHHEIM ET ZONDEK.

A) Dans la grossesse normale

Dans la grossesse normale, la valeur de la R. A. Z. est facilement démontrée et les innombrables résultats publiés le prouvent amplement.

Schématiquement, une R. A. Z. positive avec utérus augmenté de volume affirme la grossesse que l'évolution ultérieure confirme. Une R. A. Z. négative infirme cette grossesse. Entre ces deux types de réponse qui sont obtenus avec l'injection de 12 centimètres cubes d'urines du matin, il est un troisième type : c'est la réponse positive avec 1 centimètre cube d'urines, qui traduit le caractère évolutif de la grossesse. Une restriction cependant a été apportée par de nombreux auteurs dont BRINDEAU. On peut très bien avoir une R. A. Z. négative dans une grossesse au début (dans les huit ou dix jours qui suivent un retard de règles), mais rapidement la réaction devient fortement positive.

Il existe cependant des cas où la réaction donne une réponse erronée, soit par suite d'erreur matérielle, de faute de technique, soit par suite de phénomènes biologiques non éclaircis et restés sans réponse à ce jour. Dans les premières statistiques, les erreurs étaient encore appréciables. ASCHHEIM, 2 % ; FINKEL, 4 % ; DOOS, 3 % ; GOLDBERGER, SALMON

et FRANK, sur 4.595 tests de FRIEDMANN, avaient 5 % de résultats incorrectement négatifs et 0,95 % de résultats incorrectement positifs.

Dans les dernières statistiques, dont celle des précédents auteurs qui portent sur 1.137 cas, ces erreurs diminuent considérablement. Ils avaient 0,09 % de cas incorrectement positifs, à peine 1 %₀₀ et 0,55 % de cas incorrectement négatifs, environ 5 %₀₀. Ces résultats étaient dus, d'une part, à la rigueur de la technique ; d'autre part, à l'injection de 20 centimètres cubes d'urines faite sur deux animaux car, disent les auteurs, 3,4 % des lapines sont réfractaires à la réaction.

Il nous semble oiseux de rapporter d'autres travaux analogues sur des faits reconnus par tous. En pratique :

La réaction d'ASCHHEIM et ZONDEK caractérise l'état de gestation de la femme, lorsque pour une dose optima, nécessaire et suffisante — c'est-à-dire 12 centimètres cubes d'urines du matin — on obtient chez la lapine de 1.500 grammes la réaction 2 et 3 d'A. Z. En effet, avec des doses très supérieures il est vrai (100 centimètres cubes) d'urines de femmes ménopausées, on pourrait obtenir, non pas seulement la réaction 1, mais encore la réaction 2 et 3 (FIESSINGER).

Avec une dose moindre, on pourrait ignorer une grossesse arrêtée dans son évolution.

Il peut être utile, au cours d'une grossesse susceptible d'arrêter son évolution, de connaître le moment

où le fœtus succombe. Le taux de l'hormone gonadotrope diminue alors de façon régulière. Pour obtenir une réaction positive, il est nécessaire d'augmenter les doses d'urines injectées : 2 centimètres cubes, 3 centimètres cubes, 6 centimètres cubes et plus. La réaction peut devenir négative à 12 centimètres cubes dix à vingt jours après la mort du fœtus, plus rapidement si l'utérus est évacué (6 à 9 jours).

Pour mémoire, signalons que dans les cas d'œuf molaire, les doses nécessaires pour avoir une réaction positive sont cinq à dix fois moindre. Un dixième, un cinquième de centicube suffisent pour obtenir une R. A. Z. positive. Cependant, il ne faut pas trop se fier, comme nous l'avons déjà dit, à ces tests quantitatifs. Il ne faut se baser que sur des nombres de grandeur très distincte, du simple au double. WEYMEERSCH, BOURG et ROEMANS ont des résultats très inconstants tout en employant urines et sérum. Dans la gestation normale, ils observent un écart entre 100 et 4.000 dans un cas de môle proliférante avec dégénérescence chorio-épithéliomateuse ; ils n'observent pas de différence avec une grossesse normale. En conclusion, disent-ils, le diagnostic entre môle hydatiforme et grossesse normale ne peut être posé d'une façon certaine. Par contre, la réaction conserve toute sa valeur pour suivre l'évolution d'une môle ou d'un chorio-épithélium opéré.

Un dernier fait mérite d'être signalé, dans la teneur en hormone gonadotrope durant l'évolution d'une grossesse. Les derniers travaux de BRINDEAU, H. et

M. HINGLAIS montrent que le taux de cette hormone, constant dans les six premiers mois de la grossesse aux environs de 2.500 unités-lapins, tombe jusqu'à 1.600 unités-lapins au voisinage du terme. Ce fait est à rapprocher de la structure placentaire aux environs du 6^e mois et du terme. Les villosités placentaires vers le 5^e mois ont encore leurs deux couches de cellules de LANGHANS et de syncytium, mais à partir du 6^e mois, tandis que le syncytium se développe et constitue exclusivement l'anatomie de la villosité, les cellules de LANGHANS disparaissent de celle-ci pour se cantonner au voisinage de la plaque chorale où elles se répartissent de façon irrégale ; « en marquetterie » près de l'insertion du cordon, en couches superposées et continues à la périphérie. Ne pourrait-on pas voir un rapport entre la diminution du taux de l'hormone gonadotrope contenue dans l'urine ou le sérum, et la régression des cellules de LANGHANS au voisinage du terme, malgré le développement considérable du syncytium dans le placenta à ce moment.

B) Dans la grossesse tubaire

Les résultats de la R. A. Z. semblent être moins probants s'il s'agit de confirmer un diagnostic de grossesse tubaire. Cela pour un fait très simple sur lequel nous ne manquerons pas d'insister : une réaction positive implique l'intervention, car elle montre que la grossesse continue à évoluer avec ses dangers. Par contre, une réaction négative, d'une part, n'in-

ne firme pas le diagnostic clinique de grossesse tubaire, l'embryon pouvant être mort, d'autre part ne contre-indique pas une intervention, car nombreuses sont les observations où des accidents alarmants sont observés malgré la mort du fœtus.

GRANZOW, sur 38 cas de grossesse tubaire où il fait la R. A. Z., observe 24 réponses positives dont 18 avortements tubaires et 3 ruptures, et 17 réponses négatives dont 15 avortements tubaires et 2 ruptures. Par conséquent, il ne notait que 55 % de cas positifs, ce qui l'amenait à dire que la réaction n'avait qu'une valeur relative dans la grossesse tubaire.

HIRSCH, HOFFMANN divisent en trois groupes les 75 cas de grossesse extra-utérine opérés, qui ont fait l'objet d'une R. A. Z. Dans un premier groupe, qui concerne les cas d'urgence (ceux correspondant aux inondations péritonéales); il met 29 observations où le diagnostic est vérifié histologiquement. La réaction donne 23 réponses positives, une négative, enfin, dans 5 cas, les animaux sont morts. Fait à constater, les urines ont été prélevées à n'importe quel moment.

Dans un deuxième groupe, qui concerne les cas où le diagnostic de grossesse ectopique en évolution est facilement fait, il cite 18 observations : la réaction donne 12 réponses positives, 4 négatives, une avec réaction 1, enfin un animal mort.

Dans un troisième groupe où le diagnostic paraît particulièrement difficile (métrorragie et crises douloureuses vagues, depuis longtemps), il rapporte

28 observations. La réaction donne 10 réponses positives, 14 négatives, 3 avec réaction 1, enfin une mort de l'animal.

De l'étude de cette statistique, on obtient 60 % de cas positifs, mais surtout on constate que les réactions ont été d'autant plus souvent positives que les accidents ont été plus brutaux, par conséquent, dans les cas où sa recherche était inutile pour faciliter le diagnostic.

Dans le dernier groupe, on avait au moins 17 cas négatifs, cependant les accidents continuaient à évoluer.

ASCHHEIM avait 17 réactions positives pour 6 négatives.

VON AMMON avait 14 réponses positives pour 10 négatives.

FRANCK, 8 positives pour 3 négatives.

GOLDBERGER, SALMON et FRANK publiaient 44 observations de grossesse extra-utérine avec 30 réponses positives et 14 qu'ils intitulaient « faussement » négatives. C'était, pour eux, 32 % d'erreur. Il n'y a là rien que de très naturel si l'embryon était mort.

BAILLET, dans sa Thèse, apportait 4 observations de grossesse ectopique avec réaction négative, mais les accidents continuaient à évoluer.

Nous-même, nous apportons nos 13 observations, opérées du service depuis le mois d'octobre 1934, et parmi lesquelles 12 ont fait l'objet d'une R. A. Z.

Pour 8 cas, nous avons eu une réponse positive : pour les 4 autres, une réponse négative.

Conduite à tenir du clinicien.

1^o Quand les accidents sont aigus (inondation péritonéale), il n'est pas question de faire une R. A. Z. autrement que par curiosité scientifique. Le prélèvement d'ailleurs se fait le plus souvent au moment de l'intervention ou immédiatement après. Quel que soit d'ailleurs le moment de la journée où l'on prélève cette urine, on a des réponses positives avec une constance remarquable : 23 cas sur 24 rapportés par HIRSCH-HOFFMANN. Il arrive même que les accidents hémorragiques aient forcé la main du chirurgien en l'absence de retard de règles ou malgré l'insignifiance de ce retard. BRINDEAU en publie deux observations ; dans l'une, il y avait un jour de retard ; dans l'autre, une malade présentait une rupture tubaire douze jours après ses règles normales. Il semble donc que la réaction soit très précoce en cas de nidation tubaire. Nous disons même qu'elle est trop précoce pour être vraisemblable. Dans la deuxième observation de BRINDEAU, douze jours après les règles normales, nous aimons mieux penser qu'il y a eu dans ce cas persistance des règles ou hémorragie sous la dépendance d'une nidation tubaire. C'est laisser en effet trop peu de temps à l'ovule pour sa fécondation, sa migration, son développement, sa nidation, enfin et surtout pour lui permettre de rompre la paroi tubaire. Il

s'agissait vraisemblablement, dans ce cas, d'une grossesse datant du mois précédent.

2° Quand la clinique fait poser le diagnostic de grossesse tubaire ou la fait suspecter, la R. A. Z. présente une grosse valeur et peut donner trois types de réponses :

a) Réponse positive avec 12 centimètres cubes et 1 centimètre cube d'urine. Ce sont des grossesses en évolution. La conduite thérapeutique est identique à celle du groupe précédent. Il faut intervenir d'urgence car l'évolution d'une gestation ectopique est susceptible à tout instant de provoquer des accidents hémorragiques d'autant plus redoutables et plus probables que la grossesse est plus jeune.

b) Réponse positive avec 12 centimètres cubes; négative pour 1 centimètre cube. Ce sont des grossesses probablement arrêtées dans leur évolution. Des dosages successifs pourraient mettre en évidence une courbe de décroissance de l'hormone gonadotrope. La sanction n'en est pas moins l'intervention — non pas d'urgence, mais rapide observation VAYSSIÈRE, CHAUSSON, DONNET. On ne peut prendre l'attitude de temporisation préconisée dans de tels cas par certains chirurgiens, encouragés d'ailleurs par leur malade : une réaction négative, la diminution du volume des annexes, la disparition de tous les symptômes sont venues les tranquilliser, et la *restitutio ad integrum* a été ainsi obtenue, du moins

le pensent-ils, car il n'y a eu ni insufflation, ni lipiodol intra-tubaire (*Bull. Soc. d'Obst. et Gynécol.*, Montpellier, 1934, oct., p. 573).

c) La réaction est négative pour 12 centimètres cubes. Les commémoratifs, l'examen clinique concluent cependant à une hématoécèle ou à une grossesse ectopique. Dans la plupart de ces cas, il persiste des crises douloureuses pelviennes avec ou sans augmentation des masses annexielles perçues par le toucher, avec des métrorragies. Il n'est pas indifférent de laisser un péritoine résorber le sang épanché. L'état général de la malade est atteint. On n'est jamais sûr qu'une hémorragie ne se reproduira pas, quel qu'en soit son mécanisme. On sait qu'une femme qui a déjà saigné, qui saigne depuis longtemps, même en petite quantité et qui résorbe ce sang, supporte avec beaucoup plus de risques une nouvelle hémorragie et une opération. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'observation suffisamment démonstrative pour affirmer qu'une hémorragie cataclysmique est possible avec réaction négative; cependant, sans détails il est vrai, nous avons noté que dans les observations publiées par GRANZOW, il avait deux cas de rupture tubaire avec réaction négative; dans les cas publiés par HIRSCH-HOFFMANN, il y avait une grossesse tubaire nécessitant une intervention d'urgence et dont la réaction était également négative. Nombreuses sont les observations publiées où malgré la négativité de la R. A. Z., les malades

ont des crises douloureuses avec métrorragie. Les signes locaux ne rétrocedent pas ; des accidents hémorragiques surviennent. Ne faudrait-il que citer les observations de GODLEWSKI, de MOSINGER, de VAYSSIÈRE, de CHAUSSON et DONNET, de BAILLET dans sa thèse, de REEB et nos propres observations (n^{os} 4, 10 et 12). Il faut donc toujours intervenir en cas de diagnostic clinique probable de grossesse tubaire.

Il semble bien ainsi que la mort du fœtus et du tissu chorial n'entraînait pas l'arrêt du processus hémorragique, ce qui se comprend très bien quand on pense qu'un débris placentaire intra-utérin suffit à provoquer des métrorragies persistantes. Si donc le curettage est indiqué dans ces rétentions placentaires, l'intervention ne l'est pas moins dans les grossesses tubaires, arrêtées.

Nous avons été confirmé dans cette opinion par une étude systématique macroscopique et histologique des pièces prélevées opératoirement. La R. A. Z. avait été faite quelquefois à plusieurs reprises dans ces observations. Cela nous a permis de comparer l'état de vitalité du tissu chorial et le taux de l'hormone gonadotrope dans l'urine de l'opérée. Nous avons cherché dans la littérature et nous n'avons trouvé que des observations, les unes trop sobres d'explications et que nous nous bornerons à citer, les autres, au contraire, qui montrent que l'auteur, KAPLUN, a particulièrement étudié cette question : la vitalité du placenta.

Nous diviserons donc nos observations en deux groupes :

1^o R. A. Z. positive.

2^o R. A. Z. négative pour 12 centimètres cubes d'urines du matin.

QUATRIÈME PARTIE

ÉTUDE HISTO-HORMONALE DE LA GROSSESSE TUBAIRE

A. GROUPE DES OBSERVATIONS OÙ LA RÉACTION D'ASCHHEIM ET ZONDEK EST POSITIVE

Dans ce groupe, nous étudierons :

— D'une part, nos observations nos 1, 2, 3, 5, 6, 8, 9 et 12. Ce sont huit observations que nous publions *in extenso* et dont sept sont inédites (observation 8 exceptée).

— D'autre part, nous utiliserons les deux observations de BRINDEAU, les huit observations de WLADIK et trente observations de GOLDBERGER, SALMON et FRANCK, neuf observations de KAPLUN. De ce groupe d'observations étrangères, nous avons la notion de R. A. Z. positive et un examen histologique succinct du sac fœtal.

L'ensemble d'ailleurs de ces observations n'amène aucun fait nouveau. Les constatations histologiques permettent de les diviser en plusieurs sous-groupes :

- a) Grossesses tubaires avec embryon vivant.
- b) Grossesses avec chorion vivant, embryon non retrouvé, mort ou résorbé.
- c) Grossesses comprenant les deux sous-groupes précédents, mais ne concernant que les observations étrangères où il n'est pas spécifié l'état de l'embryon.
- d) Grossesses avec villosités dégénérées ou grossesses dont un examen histologique ne permet pas de retrouver de villosités.

a) *Grossesses tubaires avec embryon vivant.*

Observations nos 1, 2, 3, 6, 8 et 9. Dans toutes ces observations, on constate non seulement la présence de l'embryon dont la longueur atteint 1 centimètre (observation n° 6), 4 millimètres (observation n° 2), 4 millimètres (observation n° 3), 4 millimètres (observation n° 5), 17 centimètres (observation n° 8), 3 millimètres (observation n° 9), mais la présence même au milieu d'un infarcissement de l'œuf, de villosités bien constituées présentant syncytium et cellules de LANGHANS.

b) *Grossesses tubaires avec embryon mort, résorbé ou non retrouvé dans l'œuf infarci, mais chorion vivant.*

Observation n° 5 et observation de BRINDEAU.

Dans notre observation, l'examen vital montre un œuf infarci avec villosités en partie dégénérées et d'autres en pleine activité. Dans l'ensemble, ces villosités sont moins altérées à la périphérie qu'au

centre de l'œuf. Leur axe mésenchymateux est histolysé, mais leur revêtement est extrêmement



Fig. 8. — Mme Bro, n° 2.

- l.* Massif laughansien étalé en champignon.
- s.* Syncytium bourgeonnant sur les côtés.
- f.* Syncytium foisonnant dans la direction des tissus maternels.

proliférant. Le syncytium forme des cordons plasmodiaux qui essaient des plasmodes et donnent

l'impression erronée qu'il s'agit d'un chorio-épithéliome au début. Les cellules de LANGHANS sont très nombreuses et se multiplient activement en massifs pleins présentant des figures de mitose. La R. A. Z. était encore positive pour 3 centimètres cubes de sérum le lendemain de l'opération, mais des réactions ultérieures se montrèrent toutes négatives (voir fig. 4 et 5).

Dans les observations de BRINDEAU, H. et M. HINGLAIS, les villosités étaient très actives. Dans l'une des deux observations, des bandes de plasmode pénétraient la trompe, traversaient leurs parois jusqu'au péritoine. Les villosités ne contenaient pas de vaisseaux, le stroma était œdématisé. Au niveau de l'implantation des villosités-crampons, les cellules de LANGHANS formaient un bourgeon en pied de champignon. La plaque embryonnaire n'était pas trouvée dans les coupes ; les bandes de plasmode très actives donnaient l'impression de môles.

c) *Observations étrangères*

Dans ce groupe artificiel, il est vrai, nous rangeons les observations étrangères que nous avons pu recueillir et dont les auteurs n'ont pas spécifié la présence de l'embryon.

Dans les huit observations que publie WLADIKA, l'auteur constate la présence de tissu chorial vivant dans la lumière tubaire constitué aussi bien par le syncytium que par les assises de cellules de LANGHANS.

De plus, il note la tendance disséquante des traînées syncytiales et migratrices de certaines de ces cellules.

GOLDBERGER, SALMON et FRANCK sont plus succincts encore : sur trente cas avec R. A. Z. positive, 22 fois les villosités sont bien conservées.

KAPLUN, ayant constaté dans certaines de ses observations de grossesse tubaire un manque de parallélisme entre la réponse faite par la R. A. Z. et la vitalité du tissu placentaire, publie le résultat fort intéressant de onze observations. Dans ces 11 observations, il avait fait un prélèvement d'urines pour recherche de l'hormone de grossesse par la technique habituelle d'ASCHHEIM et ZONDEK.

Il avait prélevé le tissu chorial dans la trompe enlevée, lui avait fait subir un traitement adéquat, il en implantait des fragments dans les muscles du dos et de la cuisse d'une souris ; au bout de 96 à 100 heures, il vérifiait l'action hormonale de ces implants par l'apparition des réactions caractéristiques de l'ovaire. Il mettait ainsi en présence les résultats de l'implantation et la R. A. Z. dans les urines de l'opérée.

Sur ses 11 observations, 9 comportaient une R. A. Z. positive. Dans ces 9 observations positives, il observait 5 cas (1, 7, 8, 10, 11) avec parallélisme complet entre la réaction dans l'urine et les réactions sur l'ovaire de la souris (R. II et R. III). Deux cas (6 et 9) avec réaction positive dans l'urine et réaction I sur les ovaires de la souris. Deux cas (2 et 4) avec réaction positive dans l'urine et absence de réaction ovarienne. Ces quatre derniers cas s'ex-

pliquent pour lui par l'inactivité récente du placenta de la même façon que l'on peut observer après curetage la présence de l'hormone gonadotrope pendant plusieurs jours. Ces cas sont d'ailleurs comparables à ceux qui constituent notre dernier sous-groupe.

d) *Grossesses avec villosités dégénérées ou en voie de dégénérescence*

GOLDBERGER rapporte trois observations où malgré une R. A. Z. positive, il note la dégénérescence des villosités. Dans cinq autres cas, il n'en trouve même pas.

Dans une observation personnelle (n° 12), malgré que nous ayons multiplié les coupes, nous n'avons pas trouvé de villosités ; la grossesse était cependant affirmée par un corps jaune de grossesse par la réaction lymphoïde et conjonctive de la trompe, l'organisation de l'hémorragie maternelle caractéristique de l'implantation tubaire.

De l'étude comparative de ces observations, on peut donc conclure que :

1° *La présence d'une grossesse tubaire en évolution avec fœtus vivant donne une R. A. Z. positive (observation, n° 1, 2, 3, 6, 8 et 9).*

2° *La présence de tissu chorial comprenant syncytium et cellules de LANGHANS, en activité et en contact biologique avec les tissus maternels, donne une*

R. A. Z. positive (observation n° 5 et observations de BRINDEAU).

3° La présence de villosités en voie de dégénérescence ou dégénérées, leur absence (autant qu'on peut l'affirmer même avec une bonne technique) peut s'accompagner de *R. A. Z. positive* (observation n° 12). Ce fait s'explique facilement : la réaction est normalement en retard de plusieurs jours sur le moment où le tissu fœtal cesse d'exister dans l'organisme maternel (ablation chirurgicale, accouchement, curettage après avortement).

B. GROUPE DES OBSERVATIONS OU LA RÉACTION D'ASCHEIM ET ZONDEK EST NÉGATIVE

Dans ce groupe, nous étudierons :

— D'une part, nos observations personnelles n°s 4, 7, 10 et 13 que nous publions *in extenso* et qui sont inédites (observation 4 exceptée).

— D'autre part, nous utiliserons les observations étrangères : GOLDBERGER (14 cas) ; KAPLUN (4 cas), dont deux font partie de la statistique des onze observations ayant fait l'objet d'implantation sur la souris ; WLADIKA (3 cas) ; HIRSCH-HOFFMANN (1 cas).

A part KAPLUN, les autres auteurs ont donné des relevés histologiques trop insuffisants pour en faire état lorsque l'interprétation prête à discussion.

Nous pouvons diviser l'étude de ces observations en trois sous-groupes :

a) L'œuf est mort, la villosité dégénérée dans sa totalité ou disparue (observations 7 et 13).

b) L'embryon est mort ou résorbé ; une partie cependant du tissu chorial est vivant, mais semble sans contact avec les tissus maternels, noyé dans l'hématome ou séparé par une couche de fibrine dense.

c) L'embryon est mort ou résorbé, mais du tissu syncytial reste vivant et prolifère au contact du tissu maternel (observations 4 et 10).

a) *Œuf mort.*

Dans nos observations nos 7 et 13, la R. A. Z. a été faite l'une la veille, l'autre le lendemain de l'intervention. Elles ont donné une réaction négative avec 12 cc. d'urines du matin. Il y avait donc moins de 110 unités-lapin par conséquent. L'examen histologique montrait un infarcissement à peu près complet de l'œuf ; les villosités choriales étaient dégénérées et rares.

Dans les deux observations de WLADIKA, il en est de même ; chorion très dégénéré, franges sans épithélium avec stroma pauvre en cellules et en dégénérescence hyaline.

GOLDBERGER, SALMON et FRANCK observent dans 14 cas où la R. A. Z. était négative, un cas sans villosités, un cas avec mort du fœtus depuis quatre mois, douze cas avec stades variés de dégénérescence, la majorité de ces villosités sont nécrotiques, à l'état de « ghost » (de fantôme). On aimerait que l'auteur

précise davantage ce qu'il entend par « stades variés » de dégénérescence. Il indique donc des degrés.

KAPLUN, dans ses onze observations, a un cas où la R. A. Z. et l'implantation de placenta chez la souris sont négatifs.

Dans toutes ces observations, il n'y a donc aucune contradiction entre la R. A. Z. et l'examen histologique.

b) *Embryon mort ou résorbé, tissu chorial vivant, mais sans contact avec le tissu maternel.*

Ces cas sont exceptionnels, mais ils n'en existent pas moins. Ne faudrait-il citer comme observations et pour mémoire que deux cas de LOWENSTEIN, BEULER et PHILIP où la réaction fut négative. Il s'agissait de grossesse molaire remontant à treize ou quatorze mois. Elle était isolée de l'utérus par une couche de fibrine dense.

KAPLUN donne une observation dont voici le compte rendu :

M., 32 ans, avortement tubaire droit. R. A. Z. négative le jour de l'opération.

A l'examen histologique, on voit sur la surface de coupe de la trompe d'un côté la surface de la muqueuse conservée avec formation grossière de plis et hyperhémie vasculaire, avec couche épithéliale intacte à cellules fines ; de l'autre côté de la coupe, on voit dans un hématome des franges avec épithélium bien formé, aussi bien dans la couche de cellules de LANGHANS que dans la couche syncytiale. Du syncytium intact pénètre sous forme de pointe dans le tissu décidual.

Dans cette observation, nous avons constaté deux

faits, (fragiles, bien entendu, comme toute constatation faite par un tiers observateur sur des coupes) :

— Des franges avec syncytium et cellules de LANGHANS dans l'hématome à distance de la paroi tubaire.

— Du syncytium intact dans le tissu décidual de la trompe, point sur lequel nous reviendrons.

KAPLUN, dans l'observation n° 5, la dernière des onze observations ayant fait l'objet d'une étude par implantation du tissu chorial, constate une réaction d'ASCHHEIM-ZONDEK positive une fois, puis négative par la suite à plusieurs reprises. Cette femme est opérée pour une rupture tubaire ; il implante une partie du placenta (0 gr. 2 à 0 gr. 3) à la souris ; il obtient, 100 heures après, la réaction II et III d'A. Z. Il publie à l'appui de ses dires les photographies des ovaires des animaux qui lui ont servi de tests. Ce cas montre, dit-il, qu'après la disparition de l'hormone lutéinisante de l'urine, il n'y a pas impossibilité de la présence d'un trophoblaste actif avec toutes les conséquences qui en résultent.

c) *Embryon mort ou résorbé avec cellules de LANGHANS dégénérées et syncytium vivant au contact des tissus maternels.*

(Observations nos 4 et 10). A ce propos, signalons trois observations intéressantes, mais dont les auteurs n'ont pas précisé la structure histologique des éléments fœtaux.

WLADIKA, dans un cas où la R. A. Z. est négative,

constate bien des franges dégénérées sans revêtement épithélial au centre de l'hématome, mais s'étonne de trouver des franges bien conservées au niveau de la rupture. D'autre part, il a apporté une observation de môle où la R. A. Z. est négative ; un examen après curettage montre cependant une prolifération de revêtement syncytial sans que rien ne puisse faire penser à un chorio-épithéliome. Dans le cas de môle avec réaction positive, il y avait toujours des cellules de LANGHANS vivantes.

HIRSCH-HOFFMANN, dans un des quatre cas où la R. A. Z. est négative, ne s'explique pas le fait d'avoir trouvé des franges épithéliales bien conservées.

KAPLUN, dans une dernière observation :

M., 28 ans, rupture de la trompe gauche. R. A. Z. négative le jour de l'opération. A l'endroit de l'insertion de l'œuf, on voit des éléments de chorion avec des noyaux bien conservés qui se laissent bien colorer ; beaucoup d'autres franges sont nécrosées dans l'œuf infarci (mola cruenta).

Nos observations personnelles sont très suggestives. Dans l'observation n° 4, il s'agit d'une grossesse ampullaire gauche pour laquelle une première R. A. Z. avait été négative avec 5 centimètres cubes d'urines du matin. Deux jours après une deuxième R. A. Z. est faite avec 20 centimètres cubes d'urines du matin rendues atoxiques, sur une lapine de 1.500 grammes laparatomisée avant l'injection. Cette réaction reste négative. Nous étions donc au-dessous de 100 unités-lapin. Les colorations vitales effectuées à l'aide de

la technique de PARAT et VILLELA (rouge neutre, plasma de lapin, étuve à 37°) nous ont montré que l'œuf en question n'était que partiellement vivant. Toutes les cellules géantes, trophoblastiques et angio-clastiques qui essaïmaient en grand nombre au milieu d'hémorragies maternelles et jusque dans les tissus tubaires étaient parfaitement vivantes (vacuome coloré, noyau incolore au rouge neutre) ; les cellules mésenchymateuses et les cellules de LANGHANS montraient, au contraire, une *réaction léthale* (vacuome incolore, noyau coloré) ; les colorations histologiques sur pièces fixées ont confirmé ces résultats : les cellules géantes sont intactes, et présentent même cette activité intense proliférante migratrice et macrophagique qui est caractéristique d'un état pré-agonique de l'œuf tubaire. Les cellules de LANGHANS et l'axe vilieux[•] sont, au contraire, dégénératifs (voir fig. 6).

Dans l'observation n° 10, il s'agit d'une grossesse intra-murale (voir fig. 2). Dans l'épaisseur de la muqueuse tubaire, on trouve de nombreuses villosités extrêmement allongées, étroites, revêtues seulement d'un syncytium, ce dernier essaïmant dans l'hémorragie maternelle de nombreuses trainées plasmodiales. Ces trainées plasmodiales sont accrochées aux tissus maternels dont la réaction plasmocitaire et même *déciduale* est très importante. L'effraction est, en certains points, très considérable, et la dissociation des tissus tubaires, aussi bien dans la musculuse que dans la sous-muqueuse, est très prononcée. Il

existe une sorte de plaque choriale au pôle opposé de l'œuf. Cette plaque est extrêmement rudimentaire, ne présente pas de cellules de LANGHANS. On en voit seulement partir des axes mésenchymateux revêtus de syncytium. *Nulle part*, dans ce placenta, on ne rencontre de massifs langhansiens en voie de prolifération.

De l'étude de ces observations, on peut donc conclure :

1^o *Que la présence de villosités dégénérées doit s'accompagner d'une R. A. Z. négative.*

2^o *Que la présence de cellules vivantes et sans contact avec les tissus maternels, isolés au milieu d'un hématome ou sous une couche de fibrine, peut s'accompagner d'une R. A. Z. négative.*

3^o *Que la présence de syncytium en activité et en contact avec les tissus maternels n'est pas suffisante en l'absence des cellules de LANGHANS, pour donner une réaction A. Z. positive.*

Ainsi les cellules de LANGHANS, soit directement en tant qu'éléments élaborateurs dont ils ont tous les attributs cytologiques, soit indirectement comme vecteurs de produits apportés par la vascularisation fœtale sont seules ou de pair avec ces éléments vasculaires, responsables de la réaction.

OBSERVATIONS

OBSERVATION n° 1. — Mme Bo..., Marguerite, 38 ans.

Antécédents : 4 enfants ; le dernier âgé de 8 ans. Une fausse couche de quatre mois il y a dix ans. Pendant plusieurs mois, aménorrhée. Appendicectomie (13 octobre 1932).

Histoire de la maladie : Dernières règles normales du 26 au 30 novembre. Le 20 décembre, après un effort, la malade éprouve une douleur très violente dans le bas-ventre avec vomissements sans température. Cette crise douloureuse s'est calmée ; il ne persiste plus qu'un simple endolorissement. Du 10 au 16 janvier (après quinze jours de retard) une hémorragie survient assez fétide avec débris membraneux. Depuis le 16 janvier, pas de métrorragie, pas de vertiges mais quelques nausées.

A l'examen : Le col est entr'ouvert ; le corps un peu gros, ferme ; les annexes droites sont un peu douloureuses grosses comme une noix verte.

Le R. A. Z. est positive pour 12 centimètres cubes d'urines.

Intervention : (2 février 1935) : Parois très vasculaires et saignant facilement ; quelques ligatures d'hémostase. Dans le petit bassin, à droite de l'utérus, masse adhérente et bloquée, rénitente et bleuâtre que l'on croit devoir ponctionner. On sectionne le ligament rond et on libère le plan péritonéal antérieur (ligament large). Ligature du pédicule utéro-ovarien. Bascule d'avant en arrière et de bas en haut de la masse latéro-utérine que l'on décolle du plan postérieur. La masse est soulevée. Dans le fond du Douglas, on trouve deux caillots adhérents. Surface cruentée. Un Mickulicz. Fermeture de la paroi.

Sortie le 24^e jour.

L'examen de la pièce montre :

1° Un ovaire petit, scléreux, sans corps jaune.

2° Une masse noirâtre, arrondie, du volume d'une grosse mandarine avec à sa surface la trompe aplatie et étalée mais sans pavillon visible. On fend la trompe et l'on constate deux parties d'aspect différent : la zone interne comporte une muqueuse d'aspect normal avec quatre replis élevés ; la zone moyenne présente des replis à peu près effacés et laisse voir l'œuf par transparence. La transition est brusque ; la zone externe se termine en cul-de-sac.

On fend la masse elle-même qui comporte : 1° une cavité centrale arrondie de 3 centimètres de diamètre, contenant du liquide amniotique et un fœtus d'1 centimètre environ ; 2° un placenta circulaire épais suivant les points de 5 à 15 millimètres très infarcis ; 3° une coque externe blanchâtre à la coupe macroscopique.

Sur une coupe passant par la partie externe de la cavité tubaire et par l'œuf, on constate : sur le bord, des franges tubaires, œdémateuses, peu plissées, présentant un épithélium intact, un axe conjonctivo-vasculaire très développé, congestif avec une infinité de petits capillaires noyés dans un stroma œdématié. La musculature est nette quoique dissociée par l'œdème. Dans la partie médiane, aplatissement extrême de la muqueuse, réduite à une seule couche unicellulaire ; la sous-muqueuse est également laminée par l'hémorragie placentaire et les vestiges de la musculature sont dissociés par des infiltrations sanguines. Dans l'hémorragie maternelle qui s'accompagne d'un infarctus assez considérable de l'œuf, les villosités ne sont pas très nombreuses, mais sont bien constituées ; elles partent d'une plaque chorale profondément enfoncée et sous-péritonéale. Les cellules de LANGHANS sont nombreuses au niveau de cette plaque ; elles sont également très nombreuses dans le revêtement des villosités. Ces dernières tendent à de nombreux endroits, à essaimer leur revêtement. On voit partir à la fois de grandes traînées de syncytium et de larges flaqes de cellules de LANGHANS qui essaient en pleine hémorragie. On constate une grosse réaction lymphoïde au niveau des tissus maternels mais pas de réaction décidualiforme.

OBSERVATION N° 2. — M^{me} Bro..., 34 ans.

Antécédents : Un enfant, il y a onze ans. Suites de couches fébriles. Une fausse-couche de 2 mois 1/2 avant cette grossesse. Soignée il y a deux ans à Broca pour stérilité ; elle présentait une rétroversion, ré-

duite par le Dr DOUAY qui, de plus, lui fait une insufflation tubaire. Ses règles sont régulières, un peu douloureuses, durant 5 à 6 jours, d'abondance normale. Puberté à 15 ans.

Histoire : Dernières règles normales du 22 au 28 mars 1935. Le 29 avril, après un retard de huit jours, la malade présente brusquement des douleurs très fortes dans le bas-ventre, l'empêchant même de s'asseoir, de marcher. Elle reste couchée, ce qui fait cesser les douleurs. Il n'y a pas encore de pertes rouges et le retard des règles atteint 15 jours quand elle vient consulter à Broca. A ce moment (6 mai), on trouve un utérus en rétroversion et on applique un pessaire. On fait un prélèvement d'urines pour R. A. Z. Le 13 mai, la malade revient dans le service. Entre temps, une crise douloureuse s'est produite la veille (12 mai) accompagnée d'état vertigineux et d'une métrorragie assez importante de sang rouge avec gros débris. Les seins sont tendus, gonflés, douloureux, la réaction d'A.Z. a donné une réponse positive.

A l'examen : Petite masse annexielle droite.

Intervention :

Laparatomie médiane sous-ombilicale. On trouve du sang noir dans le péritoine. Grossesse ampullaire droite. Salpingectomie droite. Suture en 2 plans. Drain.

Sortie guérie le 15^e jour.

Examen de la pièce :

Toute la portion ampullaire de la trompe est dilatée. Elle est contournée en « S » italique. Le pavillon est ouvert, un peu congestif. On fend la trompe le long de son bord libre, la partie externe contient un placenta plus ou moins infarci implanté sur une largeur d'un centimètre environ et qui contient près de son pôle libre une cavité amniotique avec un embryon de 4 millimètres environ, mais la distension de la partie interne de l'ampoule tubaire est due à un tissu bourgeonnant d'aspect rougeâtre qui se continue en dehors avec l'implantation du placenta. La paroi tubaire réalise entre les deux une sorte d'étranglement.

Examen histologique :

Ouf infarci avec embryon central, nombreuses villosités, partant dans toutes les directions du chorion intact.

Les villosités qui se rapprochent le plus de la paroi tubaire présentent un double revêtement bien caractérisé avec syncitium et cellules de LANGHANS, quelques-unes, parmi ces villosités, montrent une intense

prolifération à la fois de leur syncytium et de leur cellule de LANGHANS. La figure 8 est typique à ceet égard. On voit en effet le massif Langhansien s'étaler en champignon revêtu sur ses faces latérales d'un syncytium bourgeonnant. La face dorsale du chapeau est nue, le syncytium s'étant libéré de ses connexions et foisonnant activement dans la direction des tissus maternels.

OBSERVATION N° 3. — M^{me} Ca..., 30 ans.

Antécédents : Métrite soignée depuis 7 à 8 ans, consécutive à un accouchement. Opérée en mai 1934. On lui fait une ligamentopexie après salpingolysis droit et salpingostomie gauche.

Histoire : Au début d'avril, une crise douloureuse qui a duré deux jours oblige la malade à s'aliter. Cette crise est à siège para-ombilical ; elle est accompagnée d'abondantes pertes blanches de diarrhée. Température à 39°. Les dernières règles normales sont du 28 juillet. Une hémorragie de sang rouge, le 7 septembre, après un retard de 10 jours. Cette hémorragie s'arrête au bout de deux jours, puis reparait trois à quatre fois à deux ou trois jours d'intervalle. La métrorragie s'accompagne de douleurs vers l'anus. Il y a expulsion de caduque le 21 septembre au soir. La R. A. Z. est positive pour 15 centimètres cubes.

A l'examen : Col utérin élargi, gros, douloureux. Corps en rétroversion dans le Douglas ; douleurs et masse latéro-utérines gauches.

Intervention le 22 septembre : Grossesse tubaire droite, caillots dans le Douglas. Hystérectomie subtotal. Greffe ovarienne.

Sortie le 11 octobre.

Examen de la pièce :

Celle-ci comporte :

1° Un corps utérin un peu gros avec paroi musculaire épaissie. A l'intérieur de la cavité, une caduque en voie de décollement.

2° A droite, une trompe violacée et dilatée dans sa moitié externe qui est contournée avec, à la partie postérieure, un pavillon présentant des franges d'aspect normal. L'ovaire de ce côté est d'aspect sclérotrophique ; à son pôle inférieur se trouve un follicule hémorragique de 5 millimètres de diamètre.

3° A l'ouverture de la trompe :

Oeuf très infarci avec placenta bien développé. Embryon intact de 4 millimètres.

4° A gauche, pas de corps jaune sur l'ovaire ; le pavillon tubaire est renflé par une masse d'aspect grasseux ; il n'est pas perméable. (Ancienne salpingostomie gauche.)

Examen histologique :

Réaction déciduiforme et lymphoïde de la paroi tubaire, banale.

Oeuf très infarci, mais embryon intact (4 millimètres) avec placenta bien développé, chorion fondosum conservé sur toute la surface de l'oeuf, envoyant des axes villex puissants dans toutes les directions au sein de l'infarctus. L'oeuf est au milieu d'un boudin infarci et séparé de la paroi tubaire par une nappe sanguine d'une épaisseur de 6 à 7 millimètres. C'est à travers toute cette masse sanguine que les axes villex se frayent un chemin vers la paroi tubaire.

Au niveau des villosités, le revêtement syncitial et le revêtement langhansien sont parfaitement normaux. Dans la direction de la trompe, les villosités les plus proches du tissu tubaire présentent une forte tendance à l'essaimage, d'une part de leur syncitium, d'autre part de leurs cellules de LANGHANS. Le syncitium donne des cordons et des plasmodes isolés ; les cellules de LANGHANS forment des massifs et des placards compacts.

OBSERVATION N° 4. — Mme Gou..., 27 ans. Entre à Broca, le 13 novembre 1934, pour métrorragie persistante.

Ses dernières règles normales sont du 28 août au 5 septembre. Le 2 octobre, donc, avec quelques jours seulement de retard, elle présente une métrorragie de sang rouge ; à vrai dire, depuis 2-3 jours, il y avait déjà une petite tache de sang, le matin. Puis, depuis le 2 octobre jusqu'à son entrée dans le service, la malade perd de façon constante ; ces pertes, d'abord rouges, sont plus foncées depuis le 1^{er} novembre et ont contenu, depuis, quelques peaux.

D'autre part, la malade a présenté quelques crises douloureuses dans le bas-ventre. La première a coïncidé, le 2 octobre, avec le début des métrorragies et s'est accompagnée d'une sensation de malaise général. Une deuxième est survenue le 5 octobre ; accompagnée de vomissements, elle a obligé la malade à garder 4 jours le lit. Une troisième crise la fait entrer, le 17 octobre, dans un autre hôpital, où elle

présentera encore 2 crises avec vomissements et douleurs à gauche. Comme on se borne à la maintenir en observation, la malade rentre chez elle, mais elle continue à perdre et va consulter le Dr DOUAY, qui pense à la possibilité d'une grossesse extra-utérine et lui conseille d'entrer à Broca.

A l'examen, la malade paraît anémiée, avec un teint un peu jaunâtre ; il y a un subictère net des conjonctives : celui-ci existerait depuis quelques jours sans prurit.

Au toucher, le col utérin est un peu mou ; l'utérus est de volume sensiblement normal ; à gauche, on perçoit, assez haut, une masse annexielle, du volume d'une petite mandarine, molle, à peine sensible ; à droite, on sent un ovaire un peu gros, indolore ; le cul-de-sac de Douglas est un peu sensible, surtout à la *propulsion du col*.

Le diagnostic le plus vraisemblable est celui de grossesse extra-utérine gauche. Rien ne semblant presser, on fait une réaction de grossesse Ascheim-Zondek suivant la technique de FRIEDMANN-BROUHA : or, celle-ci est absolument négative avec 20 centimètres cubes d'urine.

Cependant le 15 novembre, la malade paraît plus pâle, son Douglas est plus nettement sensible. On intervient (Professeur PROUST, Docteur JONARD).

Laparotomie médiane ; il y a du sang liquide dans le Douglas, une trompe gauche distendue dont l'orifice laisse suinter du sang ; le péritoine pelvien est rouge, tomenteux.

Castration gauche ; et, après assèchement soigneux du sang épanché, en raison de l'aspect du péritoine, un Mickulicz.

Les suites opératoires ne sont pas simples ; la température 38°, et 38°5 la première semaine est entre 38° et 39° la semaine suivante ; la malade présente des signes pulmonaires et du pus dans les urines avec de nombreux colibacilles. Par contre, l'évolution locale est satisfaisante ; le Mickulicz est retiré le 29 novembre et la malade sort guérie.

Examen de la pièce :

La trompe enlevée est dilatée dans son segment ampullaire ; elle est congestionnée et œdématiée. Le pavillon ouvert, laisse suinter un peu de sang. L'ovaire est gros, avec de nombreux kystes clairs ; le méso est épaissi. On fend la trompe, elle contient un œuf tout à fait infarci, du volume d'une noix environ, implanté à l'opposé du méso ;

ne tenant plus que par un pédicule grêle. Le reste de la muqueuse tubaire a un aspect tomentueux.

Examen histologique :

Il démontre l'existence d'une apoplexie de l'œuf considérable ayant complètement noyé le placenta fœtal. Les villosités fœtales, en nombre réduit, sont réparties (*pari passu*) dans toute l'épaisseur de la coupe ; elles montrent nettement des signes de dégénérescence. A l'examen vital, il n'y avait aucune coloration vitale des éléments mésenchymateux de l'axe villeux, ceux-ci sont en pycnose et les fibrilles pré-collagènes apparaissent plus ou moins hyalinisées. Les cellules de LANGHANS, elles aussi, participent à ce processus de dégénérescence. Leur noyau est en pycnose et leur protoplasme est sombre et tuméfié. Au contraire, le syncytium est en plein état de prolifération. Il tend à abandonner les villosités pour se répandre dans l'infarctus sous forme de longs cordons plasmodiaux ou de travées plasmodiales qui sillonnent l'infarctus et atteignent le pédicule d'attache. A ce niveau la paroi tubaire montre les signes très nets d'effraction. Bien que les cellules déciduiformes soient en nombre assez considérable, les éléments syncytiaux corrodent le tissu tubaire jusqu'à la musculuse y comprise.

OBSERVATION N° 5. — Mme J..., 30 ans.

Antécédents : Soignée il y a six ans pour une métrite (instillations de chlorure de zinc). Fausse couche il y a trois ans sans curetage.

Histoire : Dernières règles normales du 8 au 16 janvier. Hémorragie de sang rouge le 23 février après un retard de 15 jours. Depuis cette date, l'hémorragie persiste, peu abondante mais continue. On note, d'autre part, des crises douloureuses durant quelques heures, siégeant dans le bas-ventre, accompagnées de quelques malaises. Le 15 mars, montée laiteuse importante jusqu'au 23 mars. Recrudescence des douleurs depuis le 28 mars.

A l'examen : Col mou, Douglas douloureux, annexes gauches empâtées et douloureuses. On pose le diagnostic de grossesse tubaire gauche avec avortement tubaire incomplet en faisant remonter l'interruption de la grossesse à la montée laiteuse du 15 mars, sans attendre le résultat de la réaction d'A. Z. dont le prélèvement d'urines est fait à 10 heures le matin, on intervient.

Intervention : Laparotomie médiane : du sang libre et des caillots en moyenne abondance. Grossesse tubaire gauche, castration gauche, évacuation des caillots. Un drain, une mèche. Fermeture en deux plans.

Les suites opératoires troublées pendant la première semaine par une complication pulmonaire, sont localement excellentes et la malade sort guérie le 18^e jour. La R. A. Z. prélevée le jour de l'intervention, s'est révélée positive pour 15 centimètres cubes et 3 centimètres cubes d'urines. Elle est refaite, le 11 avril et le 9 mai ; elle se révèle négative à ces deux dates pour 12 centimètres cubes.

Examen de la pièce :

La trompe est enrobée de caillots assez adhérents. Seule la partie interne de l'ampoule tubaire est dilatée et contient une môle noirâtre du volume d'une amande verte environ qui n'est implantée sur la paroi tubaire, près de la zone méso-salpingienne, que par une zone étroite de quelques millimètres.

Examen histologique.

L'examen vital montre un œuf infarci avec villosités en partie dégénérées et d'autres en pleine activité ; dans l'ensemble, elles sont moins altérées à la périphérie qu'au centre de l'œuf. Leur axe mésenchymateux est histolysé, mais leur revêtement est extrêmement proliférant. Le syncytium forme des cordons plasmodiaux qui essaient des plasmodies isolés tendant à s'infiltrer dans les tissus tubaires et donnant l'impression qu'il s'agit d'un chorio-épithéliome au début. Cependant, la R. A. Z. négative pour 3 centimètres cubes de sérum et ultérieurement pour 12 centimètres cubes d'urines, fait abandonner cette idée. Les cellules de LANGHANS sont très nombreuses et se multiplient activement en massifs pleins, présentant des figures de mitoses.

OBSERVATION N° 6. — Li..., 24 ans.

Antécédents : Métrite depuis 3 ans.

Histoire : Dernières règles normales du 16 au 20 février. Amédorrhée en mars. Hémorragie le 1^{er} avril après un retard de 10 jours. Une crise douloureuse abdominale a précédé cette hémorragie de deux jours.

A l'examen : Col, petit, normal ; corps normal. Annexes gauches empâtées, douloureuses. Douglas douteux.

La R. A. Z. donne une réponse positive pour 12 centimètres cubes.

Intervention : Incision médiane sous-ombilicale. On trouve un peu de sang noirâtre dans le cul-de-sac de Douglas, une trompe gauche bleuâtre et dilatée. Castration gauche. Fermeture en deux plans.

La malade sort guérie le 15^e jour.

Examen de la pièce :

Il comporte une trompe dilatée dans sa portion ampullaire par un boudin infarci au centre duquel on trouve un embryon de 3 à 4 millimètres : un ovaire qui présente à un de ses pôles un corps jaune du diamètre d'un centimètre.

Examen histologique :

Réaction maternelle, surtout œdémateuse avec infiltration lymphoïde. Pas de déciduiforme. Muqueuse paraissant distendue par le contenu tubaire et n'est pas très fortement érodée. Des villosités fœtales intactes existent avec prolifération considérable à la fois du syncytium et des cellules de LANGHANS. Ces dernières se présentent en placards larges et massifs.

OBSERVATION N° 7. — Lehe... Germaine, ans.

Antécédents : Appendicectomie en mai 1926. Un enfant de trois ans et demi. Deux fausses couches en 1931, à quatre mois d'intervalle, de 2 mois 1/2 et de 1 mois.

Histoire : En octobre 1934, la malade a présenté un retard de règles de huit jours. Ses dernières règles remontent au 18 septembre (18-22 sept.). A la suite de la pose d'un crayon d'argyrol, elle revoit ses règles. En novembre, absence de règles, nausées, légers étourdissements. En décembre, les règles reviennent du 20 au 25 — normales, semble-t-il. En janvier, règles du 20 au 28. Vers le 30, reprise des hémorragies avec débris membraneux et caillots le 4 février et le 9 février. Ces hémorragies s'arrêtent jusqu'au 20 février pour reprendre à cette date.

A l'examen : Cul-de-sac de Douglas douloureux. Masse latéro-utérine gauche. R. A. Z. négative pour 12 centimètres cubes d'urines.

Intervention : Il s'agit d'une petite grossesse ampullaire avec un gros ovaire (corps jaune). Ablation des annexes gauches, enfouissement du pédicule ; fermeture en deux plans.

Suites opératoires simples ; sortie le 15^e jour.

Examen de la pièce :

1° Un ovaire assez volumineux avec de nombreux kystes. C'est vraisemblablement lui qui avait été perçu au toucher vaginal.

2^o Trompe d'aspect normal, sauf à l'extrémité interne de la portion tubaire qui est soufflée par une masse grosse comme un petite olive. On fend la trompe et on constate au niveau de la région dilatée une masse d'aspect brunâtre, arrondie, assez largement implantée, mais d'aspect nécrotique.

Examen histologique :

Infarctus de l'œuf ; très rares villosités en complète dégénérescence. Œuf mort.

OBSERVATION N^o 8. — M^{me} Me..., 41 ans, entre à l'hôpital Broca, le 14 septembre 1934, pour douleurs abdominales et pertes de sang.

Elle s'était bien portée jusqu'en mai 1934, et avait eu ses règles normalement du 1^{er} au 4 avril.

Le 15 mai, donc avec *quinze jours de retard*, une hémorragie de sang noir, sans caillots, accompagnée de douleurs abdominales ; cette hémorragie va continuer, peu abondante, pendant quinze jours.

Le 15 juin, nouvelle hémorragie, nouvelle crise douloureuse ; la perte de sang dure pendant quatre jours.

Le 4 septembre, perte de liquide aqueux, qui va durer une huitaine de jours : puis pertes roussâtres, accompagnées de douleurs obtuses.

A l'examen, le ventre est un peu augmenté de volume ; au palper, on perçoit une masse pelvi-abdominale assez ferme, remontant jusqu'à l'ombilic, avec une bosselure très dure, du volume du poing à droite de l'ombilic.

Au toucher, le col est mou ; dans le cul-de-sac postérieur on sent une masse arrondie, avec de petites irrégularités.

On fait une série de *radiographies* ; on constate que la masse dure perçue répond bien à la situation de la tête fœtale qui se projette devant les 4^e et 5^e apophyses costoïdes lombaires, cependant que le reste du fœtus se projette devant l'articulation sacro-iliaque et la grande échancrure droites.

Le diagnostic de grossesse tubaire droite de cinq mois est proposé. Ce diagnostic semble pouvoir être affirmé par la superficialité du fœtus (tête et siège), l'absence de ballottement (pauvreté du liquide amniotique) ; la fixité de la situation du fœtus.

Les battements du cœur fœtal n'ayant pas été perçus, la question se posait de savoir si le fœtus vivait encore. Une réaction de grossesse

sur la lapine faite avec seulement 4 cc. d'urine donne une réaction nettement positive. La vie du fœtus est donc probable.

On se décide à intervenir, le 25 septembre 1934 (Pr PROUST, Dr JONARD).

Compte-rendu opératoire : Incision médiane sous et para ombilicale. La masse abdomino-pelvienne est bien à deux saillies, dont la gauche laisse percevoir à travers une mince paroi la tête du fœtus, mais la première impression est plutôt celle d'une grosseur angulaire. Cependant, la masse gauche est croisée et bridée en avant par un ligament transversal qui s'implante à l'angle de la masse antéro-gauche, et qui ne peut être que le ligament rond droit : le kyste fœtal est donc bien extra-utérin, mais intimement accolé à la face postéro-gauche de l'utérus et son ablation nécessitera l'hystérectomie. On commence par couper le ligament large et pour dégager la face antérieure du kyste fœtal, puis son pôle inférieur ; à la face postérieure, il faut libérer une *adhérence intestinale*. Après avoir ainsi libéré et basculé au maximum le kyste fœtal, on fait l'hystérectomie subtotale de droite à gauche, et on termine par un Mickulicz.

Suites opératoires simples, sauf une poussée de pyélonéphrite le 20^e jour. Sortie le 16 novembre, en bon état général et local.

Examen de la pièce. — La pièce comprend l'utérus, sectionné au niveau de son isthme, et une poche accolée intimement à son flanc postéro-droit, le débordant un peu en bas, beaucoup en haut.

1^o *L'utérus* est du volume des 2 poings, et paraît régulier extérieurement. On le fend sur la ligne médiane antérieure : il y a dans l'épaisseur du muscle, au voisinage du fond, un fibrome du volume d'un œuf environ, assez mou. La cavité utérine est très grande, régulière, tapissée d'une muqueuse très épaisse, dont la couche superficielle, gris-brunâtre, est en voie de dissociation dans toute son étendue.

2^o *Le kyste fœtal.* Celui-ci est constitué par la portion ampullaire de la trompe, comme le démontre le court segment isthmique, épaissi d'ailleurs, qui l'unit à la corne utérine. La paroi, incisée en arrière et à droite, est mince ; on tombe sur l'amnios, qui en est nettement indépendant, et qui, ouvert, ne donne issue qu'à une très faible quantité de liquide amniotique. Le cordon apparaît, puis un fœtus de 17 centimètres, bien conformé et vivant. Celui-ci sorti, on constate que le placenta, du volume d'une grosse mandarine (diam. 70 millimètres, épaisseur 35 millimètres) est implanté sur la zone où le kyste fœtal adhère à l'utérus.

L'examen histologique de l'utérus montre une caduque normale dans ses parties profondes (couche spongieuse), mais en voie de cytolyse et de dégénérescence graisseuse dans ses parties superficielles (couche compacte).

La zone d'implantation placentaire, en coupe sagittale, est formée de 3 parties : deux maternelles et une fœtale, celle-ci étant enfoncée en coin entre les deux premières. Le sommet du « coin » est situé tout près de la face interne du péritoine tubaire et il s'en faut de quelques millimètres que celui-ci ne soit atteint. La base est tournée vers l'intérieur de l'œuf ; aussi est-elle tapissée par l'amnios et la plaque choriale. On en voit partir les vaisseaux ombilicaux et omphalomésentériques.

La face interne de ce « coin fœtal » repose sur une hémorragie maternelle de vieille date avec sang noirâtre, fibrine et macrophages, et sur quelques vestiges de la paroi tubaire infarcie présentant de loin en loin des cellules déciduiformes.

L'amnios recouvre cette zone maternelle et vient se réfléchir plus loin sur la paroi tubaire. Cette dernière est réduite à un tissu fibreux envahi par des cellules lymphoïdes et infarci de sang. Sur la face externe du « coin » fœtal repose une hémorragie maternelle de fraîche date qui a infiltré la paroi tubaire jusqu'au péritoine. C'est donc entre ces deux hémorragies que s'enfonce la portion fœtale, en pleine paroi tubaire infarcie. Or, les villosités choriales, que ce soit du côté interne ou du côté externe, n'adhèrent que fort peu à l'hémorragie maternelle et aux tissus tubaires ; elles rampent à leur surface, envoient de ci de là quelques cellules trophoblastiques, mais leur accrochage est faible, d'autant plus faible que les tissus maternels ne réagissent pas. On peut ainsi aisément décoller le « coin » fœtal des parties maternelles tout au moins sur ses faces, car il n'en est pas tout à fait de même au sommet. A ce niveau, en effet, l'offensive trophoblastique est considérable. Les villosités choriales précédées d'une avant-garde de cellules géantes angio-élastiques ont récemment perforé la paroi tubaire, fissuré les hémorragies maternelles et pénétré jusqu'à quelques millimètres, on l'a vu, de la face interne du péritoine. La rupture de l'ampoule tubaire s'annonçait donc comme imminente au pôle placentaire, du fait même de cette invasion fœtale tardive.

Au pôle libre de l'œuf, la muqueuse tubaire n'est pas abrasée ; l'épithélium est seulement extrêmement aplati, les villosités ont disparu

et l'amnios est accolé à cette surface muqueuse convertie en une sorte d'endothélium. La paroi tubaire est très amincie et c'est évidemment à ce pôle que pourrait se produire éventuellement une rupture d'ordre purement mécanique.

OBSERVATION N° 9. — Ro..., Clairè, 36 ans.

Antécédents : Un enfant de 10 ans.

Histoire : Dernières règles normales du 28 janvier au 1^{er} février ; les règles semblent réapparaître de façon normale le 2 mars, mais elles se prolongent. Ce sont des hémorragies continuelles, peu abondantes, de sang rouge.

Le 29 mars, la malade ressent une forte douleur dans le bas-ventre à gauche sans nausées ni vertiges, mais obligeant la malade à s'aliter.

Le 31 mars, de nouvelles douleurs réapparaissent à plusieurs reprises : le 2 avril, date des règles habituelles, survient une hémorragie plus abondante avec 2 caillots. Depuis cette date, ce sont des pertes brunâtres, chocolat.

Le 8 avril, jour de sa première consultation à Broca, on sent au toucher vaginal un Douglas comblé par une masse dure et assez volumineuse. On fait le diagnostic d'hématocèle ; une ponction du Douglas ramène du sang noirâtre. On prélève les urines pour une R. A. Z. qui se révélera positive.

Intervention : Le même jour (8 avril 1925), incision médiane sous-ombilicale : épiploon infarci, cartonné, violet, au contact de la grossesse rompue ; caillots noirâtres et sang frais dans le Douglas. Castration gauche. Un drain, mèche. Parois en un plan au catgut ; soie 0, sur la peau.

Sort guérie le 27 avril 1935.

Examen de la pièce :

La trompe gravide est enrobée de caillots adhérents. Seule sa partie externe, juxta-infundibulaire est dilatée, du volume d'une grosse noix. Le pavillon turgescant, ouvert, laisse s'écouler un peu de sang noirâtre ; la trompe ouverte, on constate une môle placentaire sanguine relativement peu infarctée, implantée sur la paroi inférieure de la trompe sur une largeur de 1 centimètre environ :

Examen histologique :

Réaction maternelle faible et constituée uniquement par quelques

déciduiformes ; de l'œdème du chorion sous-muqueux et une infiltration lymphoïde diffuse. La musculuse est dissociée par cette infiltration et par des points hémorragiques multiples (dûs à la pénétration profonde d'éléments syncytiaux).

Oeuf très infarci, villosités fœtales intactes et fortement accrochées aux tissus maternels. De nombreux éléments syncytiaux actifs taraudent ces derniers.

Le revêtement des cellules de LANGHANS est normal avec formation de gros placards et de massifs de cellules.

OBSERVATION N° 10. — Mme Spli..., 41 ans.

Antécédents : Deux enfants, deux fausses couches. Bien réglée normalement, de façon assez abondante.

Histoire : Dernières règles normales 1^{er} mars 1935. Le 10 avril, après un retard de dix jours, présente une crise douloureuse abdomino-pelvienne du côté gauche accompagnée d'hémorragie de sang rouge. Depuis cette date, la malade n'a cessé de souffrir par crises du côté gauche, avec troubles de la miction et de la défécation, de présenter des métrorragies de sang rouge sans caillots, avec vertiges et perte de connaissance.

A l'examen : A son entrée dans le Service (16 mai) on note au toucher vaginal un cul-de-sac de Douglas empâté et douloureux et peut-être une masse latéro-utérine gauche.

Une ponction du Douglas ramène un liquide séro-sanguinolent. Une R. A. Z. donne une réponse négative avec 12 centimètres cubes d'urine.

Intervention : A l'ouverture du péritoine, sang noir sans caillots. Grossesse tubaire gauche. Castration gauche. Une mèche dans le Douglas. Fermeture en deux plans.

Examen de la pièce : celle-ci comporte :

1° Un ovaire avec corps jaune (dimension 8 millimètres) et hémorragie de l'autre pôle, corps jaune (diamètre 1 centimètre).

2° Une trompe dilatée à sa partie moyenne et congestionnée.

3° Une masse brun-violacée du volume d'un petit œuf, développé dans le mésosalpinx et tendant à englober la partie dilatée de la trompe. Cette masse est bosselée et semble formée de caillots recouverts de la seule séreuse. Elle saille surtout à la face postérieure de ce méso.

Le pavillon tubaire est normal ; la trompe fendue montre un aspect normal de sa moitié interne. Sa partie moyenne distendue est lisse ; sur sa face intérieure, à la partie interne de la zone distendue, sur une étendue de 8 millimètres environ, se trouve d'implantation d'une masse brune (volume d'une amande verte) semblant un placenta nécrosé (1). On sectionne ensuite perpendiculairement à l'axe de la trompe l'implantation de ce placenta et le méso sous-jacent. On a l'impression que la paroi tubaire est perforée à ce niveau et une sorte de membrane bleutée descend au milieu du caillot (2) qui distend le mésosalpinx. Deux tranches voisines sont prélevées et mises dans le *da Fano* et le *Helli*.

Au total, hématocele dans l'épaisseur du mésosalpinx, placenta nécrosé n'ayant plus qu'une implantation minima au niveau de la perforation.

OBSERVATION N° 11. — M^{lle} Ta..., 25 ans, est amenée d'urgence à l'hôpital Broca, le 27 octobre 1934.

Les dernières règles seraient du 6 au 10 octobre, sans qu'elle puisse affirmer qu'elles étaient à leur date normale. Depuis le 13 octobre, elle perd constamment un peu de sang rouge. La veille de son entrée, elle a présenté une crise douloureuse abdominale violente, avec vomissements bilieux. Le D^r LEJEUNE trouve une masse annexielle gauche très douloureuse et pense à une grossesse extra-utérine.

La crise douloureuse se calme et la malade ne vient que le lendemain à Broca.

La malade n'est aucunement anémiée ; le ventre est souple, un peu sensible seulement dans la fosse iliaque gauche. Au toucher, le col est un peu mou ; le corps utérin, peut-être un peu augmenté de volume, est dans l'axe du vagin. On perçoit facilement, quoique assez haut, en avant et à gauche, une masse ovale, grosse comme un citron qui se prolonge jusqu'en avant du bord gauche de l'utérus : cette masse est un peu sensible.

Le Douglas est indolore. En raison de ce fait, on évoque, à côté du diagnostic de grossesse extra-utérine, celui de torsion annexielle.

(1) A l'examen histologique ce n'était qu'un hématome organisé.

(2) Ce caillot était un sac *fœtal* (Noir p° 88).

On intervient par laparotomie médiane (Prof. PROUST, Dr LEBRUN). Un peu de sang liquide dans le ventre. La masse perçue en avant et à gauche est une petite *hématoocèle préligamentaire*. Au sein des caillots on trouve la trompe, qui, lorsqu'on la saisit pour l'extérioriser, expulse par son orifice une môle sanguine du volume d'un œuf environ. Cas rationnel gauche. Il n'y a que très peu de sang dans le Douglas, et peut-être n'y est-il parvenu qu'au cours de l'opération. L'ovaire droit présente un gros corps jaune.

Examen de la pièce : Celle-ci est constituée par l'ovaire et par la trompe enrobée dans des caillots, qui lui adhèrent assez intimement. La portion ampullaire de la trompe est dilatée ; le pavillon, dont les franges sont très congestionnées, laisse encore suinter un peu de sang noir ; la musculo-séreuse de l'ampoule tubaire est rompue longitudinalement au niveau du bord libre, dans sa moitié distale, sur une longueur de trois centimètres environ, et de petits caillots adhèrent intimement aux bords de la rupture. On ouvre l'ampoule, qui est vide : la muqueuse a un aspect plissé et tomenteux ; en un point, à trois centimètres du pavillon, près du bord libre, adhère encore un petit fragment brunâtre, débris de pédicule de fixation de l'œuf infarci. Comme dans le cas précédent, ce point de fixation est très minime et l'on ne trouve au contact des tissus tubaires infarcis que très peu de villosités choriales ; elles rampent d'ailleurs à la surface de l'hémorragie maternelle sans y pénétrer et la *réaction tubaire* est nulle en ce qui concerne le mécanisme de la fixation. Par contre, dernier effort agonique de l'œuf à quelques millimètres du pédicule, dans une zone non hémorragique.

Suites opératoires très simples ; la malade sort le 15^e jour.

Examen histologique.

On voit des villosités ronger complètement la muqueuse et creuser un véritable puits étroit et profond dans la paroi tubaire. Au fond de ce puits, le syncytium s'est nettement libéré du revêtement vilieux et il constitue de vastes amas plasmodiaux qui creusent la musculaire et ne se trouvent qu'à quelques millimètres de distance de gros vaisseaux, qu'ils n'auraient apparemment pas tardé à attaquer. La sous-muqueuse tubaire ne réagit que par une légère infiltration lymphoïde et une très minime transformation déciduiforme contre cette attaque plasmodiale. Il y a donc une réaction agonique très importante. (Voir fig. 6).

OBSERVATION N° 12. — Tes..., 26 ans.

Histoire : Règles régulières jusqu'en octobre. En novembre, pertes rouges quinze jours après les règles normales (durent un jour).

En décembre, nouvelles pertes de sang vingt et un jours après.

En janvier, règles normales du 2 au 6. Les douleurs sont apparues pour la première fois huit jours après les règles de novembre 1934, siégeant à droite et durant sept heures.

Le 20 février, à 1 heure du matin, elle présente une crise douloureuse avec pâleur et faiblesse générale, nez pincé, qui dure quarante minutes environ. La R. A. Z. faite le 18 février s'est révélée positive.

L'examen fait antérieurement (13 février) avait montré une rétroversion avec une masse latérale droite.

Intervention (22 février 1935) : Incision médiane sous-ombilicale. Grossesse tubaire droite ; sang en notable quantité dans la cavité péritonéale. Hématome qui semble, dans l'épaisseur du ligament, large. Libération difficile des annexes droites qui sont adhérentes à l'uretère. Mickulicz. Fermeture de la paroi en un plan.

Sortie guérie le 22 mars.

Examen de la pièce :

Il est rendu difficile par des caillots adhérents. Toutefois on reconnaît d'avant en arrière :

1° Un feuillet péritonéal sain.

2° Une zone de tissu conjonctif clivable qui correspond à l'interstice du ligament large.

3° Un feuillet épaissi doublé d'une coque de caillots adhérents et qui doit être le feuillet postérieur du ligament large. En effet, sur ce feuillet s'implante l'ovaire qui est lui-même enrobé de caillots qu'on détache facilement. Ce feuillet ligamenteux a été enlevé sur une grande étendue, ce qui explique qu'on ait vu l'uretère au cours de l'opération.

Macroscopiquement, il nous a été impossible de retrouver le point d'implantation de l'œuf. Ovaire avec corps jaune de grossesse.

Examen histologique :

Réaction lymphoïde et conjonctive. Organisation de l'hémorragie maternelle caractéristique de l'implantation tubaire.

Pas de villosités choriales dans le fragment examiné à plusieurs reprises.

OBSERVATION N° 13. — Thi..., Raymonde, 25 ans.

Antécédents : Un enfant de deux ans et demi ; un pneumothorax en traitement depuis un an.

Histoire : Dernières règles normales du 15 au 20 août 1934.

Le 17 novembre, après un retard de trois mois, présente une crise douloureuse dans le bas-ventre avec métrorragies de sang noirâtre, peu abondantes, et qui durent trois jours. Une syncope au moment de la crise.

Le 3 décembre, présente une autre crise avec syncope, nausées, bourdonnements d'oreilles, augmentation du volume des seins.

A l'examen (4 décembre) : utérus gros ; grosse masse droite, cul-de-sac tendu et douloureux. R. A. Z. (6 décembre) négative avec 12 centimètres cubes d'urine.

Intervention (5 décembre) : Sang dans le péritoine. Grossesse ampullaire droite fissurée. Castration. Fermeture en deux plans. Drainage.

Sort guérie le 23 décembre.

Examen de la pièce :

Petite grossesse ampullaire du volume d'une olive, à 2 centimètres de la corne utérine.

Examen histologique :

Villosités choriales mortes et en très petit nombre. Infarctus de l'œuf

CONCLUSIONS

1^o Pendant la phase pré-menstruelle la muqueuse du tractus tubo-utérin subit des modifications structurales.

La muqueuse utérine s'hypertrophie, se congestionne *en profondeur*.

La muqueuse tubaire accentue son caractère sécrétant et ne se modifie *qu'en surface*.

L'une prépare la nidation de l'œuf, l'autre sa migration.

2^o Les hormones ovariennes agissant sur ces modifications structurales sont la folliculine et la lutéine. Elles n'agissent pas de façon antagoniste mais synergique. Les deux hormones ont expérimentalement un rôle antagoniste apparent dans la motilité de la trompe. La folliculine accentue et renforce le rythme des contractions tubaires ; la lutéine les atténue ou les inhibe.

3^o Dans la *nidation utérine*, tout l'utérus est modifié dans sa structure, muscle, muqueuse qui forme la caduque. Le chorion est cytogène. Il

réagit intensément par la présence de nombreuses cellulés déciduales, par l'existence de septa qui endiguent les hémorragies dans les lacunes sanguin-maternelles. Les villosités fœtales peuvent jouer leur rôle nutritif sans risquer le décollement sous la pression sanguine et par défaut d'amarrage.

Le placenta, malgré ses modifications structurales, conserve jusqu'à terme les deux éléments qui lui sont caractéristiques : le syncytium et les cellules de LANGHANS. Alors que le syncytium constitue l'élément unique des villosités à partir du 6^e mois, les cellules de LANGHANS ont disparu de celles-ci et se cantonnent au voisinage de la plaque chorale. Le taux de l'hormone gonadotrope dans l'urine de femmes enceintes paraît suivre cette régression puisqu'elle tombe de 2.500 U. L. B. à 1.600. (Brindeau)

Dans la *nidation tubaire*, la trompe ne présente aucune réaction gravidique générale, à peine une réaction locale au niveau de l'implantation placentaire, légère infiltration de cellules déciduiformes, de lymphocytes. Les villosités chorales, devant cette passivité de la sous-muqueuse maternelle, ne présentent qu'un accrochage de plus en plus déficient, car l'hémorragie maternelle non endiguée tend au fur et à mesure à les décoller et à infarcir l'œuf. L'offensive ultime des villosités ou plutôt de leur syncytium, à la phase agonique de l'œuf, contribue pour beaucoup à la perforation et à la fissuration des enveloppes maternelles.

4° Il semble bien que c'est dans l'œuf lui-même qu'il faille rechercher l'origine de l'hormone gonadotrope ou mitosine de MORICARD, et de la folliculine, trouvées dans l'urine de femmes enceintes. Ces deux substances peuvent être considérées comme les hormones de croissance de l'ovocyte ; elles sont probablement aussi les hormones de croissance du tissu embryonnaire, décelables par la réaction d'ASCHHEIM et ZONDEK.

5° Dans la *grossesse normale*, la réaction d'ASCHHEIM et ZONDEK a une spécificité quasi-absolue pour le diagnostic, avec une quantité donnée d'urines du matin rendues atoxiques, ou de sérum.

6° Dans la *grossesse extra-utérine*, la réaction d'ASCHHEIM et ZONDEK a la même valeur, mais lorsqu'elle est négative on ne peut en tirer argument pour ou contre une indication thérapeutique. La clinique garde d'une façon *absolue* tous ses droits. Malgré une réaction d'ASCHHEIM-ZONDEK négative :

1°). l'évolution de certaines grossesses tubaires vers des accidents hémorragiques,

2°). la persistance d'éléments syncytiaux en activité au voisinage de la fissuration, de la rupture, ou près du revêtement péritonéal de la trompe,

sont des arguments suffisants pour intervenir chirurgicalement chaque fois que le diagnostic clinique est posé.

7^o La réaction d'ASCHHEIM-ZONDEK négative, malgré la persistance d'éléments syncytiaux vivant et proliférant au contact des tissus maternels, et en l'absence de cellules de LANGHANS, pose un problème d'ordre biologique sur l'origine de l'hormone de grossesse. Nous pensons que :

— Le *syncytium* ou les éléments cellulaires qui en dérivent, cellules géantes, macrophagiques, angio-clastiques qui ne possèdent pas les attributs cytologiques caractéristiques d'un potentiel sécrétoire, ne peuvent être rendus responsables de la positivité de la réaction d'ASCHHEIM-ZONDEK.

— Les *cellules de Langhans*, soit directement (en tant qu'éléments élaborateurs dont elles ont tous les attributs cytologiques), soit indirectement comme vecteurs de produits apportés par la vascularisation fœtale, sont seules ou de pair avec ces éléments vasculaires responsables de la réaction.

VU : *Le Président de Thèse,*
GOSSET.

VU : *Le Doyen,*
ROUSSY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Les travaux concernant les hormones féminines et la R. A. Z. en général sont trop nombreux pour avoir été cités ici au complet. Il faudrait se rapporter aux monographies.

- ASCHHEIM (S.). — Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harne (Berlin 1933, Karger, édit.).
- AMMON (V.). — Indications, technique et résultat A. Z. R. (*Zentralbl. f. Gynækol.*, 2 mars 1931, t. LV, n° 12).
- BARJAKTATOVIC. — Le diagnostic de la grossesse extra-utérine par la R. A. Z. (*Zentralbl. f. Gynækol.*, 31 mars 1934, 58, 742-743).
- BANDLER. — Uterine and tubar gestation. New-York, 1903, William Hood, édit.
- BROWN. — *Amer. J. Of. Surg.*, janv. 1935, vol. 27, n° 1.
- BERNARD (Marcelle). — Renseignements donnés par la R. A. Z. en gynécologie. Paris, 1934, Jouve, édit.).
- BLOCH (P.). — Sur un nouveau cas de grossesse tubaire bilatérale simultanée (*Rev. franç. de gynécol. et d'obst.*, oct. 1931, n° 10).
- BROUHA, CROUSSE et BOURG. — A propos d'un cas de rupture de grossesse extra-utérine. Quand et comment faut-il l'opérer ? (*Soc. d'obst. et gynécol.*, juin 1930, n° 6).
- BROUHA, HINGLAIS et SIMONNET. — *C, R. Soc. Biol.*, t. XCIX, p. 1389 et *Bull. Acad. Méd.*, janv. 1930).
- BROUHA (Adèle). — Utilisation de la lapine pour le diagnostic biologique de la grossesse (*Soc. d'obst. et gynécol.*, nov. 1931, t. XXIV, n° 5).
- BULLIARD. — La R. A. Z. dans le cas d'œuf mort (*Soc. d'obst. et gynécol.*, 4 janv. 1932).

- BERTRAND. — Six observations de grossesse extra-utérine (*Soc. de Chir. de Toulouse*, 22 déc. 1933).
- BEULLET (Henri). — La valeur diagnostique du test hormonal lapine (ASCHHEIM-FRIEDMANN-BROUHA) dans les affections gynécologiques (*Th. de Bordeaux*, 1933).
- BLAND, FORST et ROEDER. — *Amer. J. Obst. a. Gynecol.*, 1932, vol. 23, n° 83, p. 89).
- BOUIN. — Éléments d'histologie (Paris, 1932).
- BRINDEAU, HINGLAIS (H.) et HINGLAIS (M.). — Contribution à l'étude quantitative de l'action des hormones pré-hypophysaires chez le lapin adulte. Application au titrage biologique de l'hormone (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CXI, n° 35, p. 582).
- BRINDEAU, HINGLAIS (H.) et HINGLAIS (M.). — Contribution à l'étude quantitative de l'action des hormones pré-hypophysaires dans les humeurs de la femme enceinte (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CXI, n° 40, p. 988).
- BRINDEAU et HINGLAIS (H.). — De l'emploi de lapin pour le diagnostic biologique de la grossesse (*Gynéc. et Obst.*, nov. 1931, t. XXIV, n° 5).
- BRINDEAU et HINGLAIS (H.). — Contribution à l'étude de l'emploi du lapin dans le diagnostic biologique de la grossesse (*Gynéc. et Obst.*, mars 1932, t. XXV, n° 3).
- BRINDEAU, HINGLAIS (H.) et HINGLAIS (M.). — Grossesse extra-utérine et recherche précoce (*Bull. Acad. Méd.*, juillet 1933).
- BOURY. — Un procédé nouveau de la R. A. Z. Étude biologique et clinique (*Rev. franç. de gynéc. et d'obst.*, févr. 1931, t. XXVI, n° 2).
- BROWN. — *Amer. J. of Obst.*, t. XXIII, p. 379.
- BOUR. — *Th. de Bordeaux*, 1931.
- BACON. — Étude comparative du lobe antérieur d'hypophyse dans les états de grossesse et non-grossesse (*Amer. J. Obst. a. Gynecol.*, 1930, n° 3).
- CHOSSEON (Jean) et DONNET (V.). — Valeur de la réaction de BROUHA dans le diagnostic de la grossesse extra-utérine (*Bull. Soc. Chir. de Marseille*, juin 1933, n° 6).
- CHOSSEON (Jean), COUSIN et DONNET. — Utilisation quantitative de la réaction de BROUHA dans trois cas de grossesse extra-utérine (*Bull. Soc. Chir. de Marseille*, 17 juillet 1933).

- CHOSSON (Jean) et DONNET (V.). — Utilisation de la réaction de BROUHA dans le diagnostic gynécologique (*Commun. au Congr. de Chir.*, Paris, 14 sept. 1933).
- CHOSSON (Jean) et DONNET (V.). — Dosage de l'hormone gravidique en vue du diagnostic des arrêts de grossesse (*Pr. méd.*, 2 juin 1934, n° 44, p. 892-895).
- CANDELA. — Sur l'importance de l'élément syncytial dans le déterminisme de la R. A. Z. (*Archivio di Ostetr. e. ginecol.*, juillet 1931, an. 38, vol. 17, n° 7, p. 417-451).
- CARETTI. — Valeur de la réaction biologique dans la grossesse extra-utérine et ses suites (*Ann. di Ostetr. e ginecol.*, 30 avr. 1934, an. 56, n° 4).
- COUVELAIRE. — Étude anatomique des grossesses tubaires (*Th. de Paris*, 1901).
- CORNER. — *Phys. Revue*, 1923, t. III, p. 461.
- DAVY et SEVRINGHAUS. — Analyse et erreurs des épreuves de grossesse, basées sur la R. A. Z. (*Amer. J. Obst. a. Gynecol.*, déc. 1934, vol. 28, n° 6).
- DELPORTE. — Nidation de l'œuf dans l'utérus normal (*Th. de Bruxelles*, 1912).
- FALE. — La nidation de l'œuf dans la grossesse tubaire (*Amer. J. Obst. a. Gynecol.*, 4 oct. 1934, vol. 28, n° 4).
- FISSINGER (N.) et MORICARD (R.). — De la signification et des conditions d'apparition d'effets de lutéinisation d'ovaire de souris impubère après injection d'extrait d'urine de femme ménopausique (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, 115, p. 1602-1603).
- FISSINGER (N.) et MORICARD (R.). — Effet pur et massif de maturation folliculaire chez la souris impubère après injection d'extrait d'urine de femmes atteintes de cancer de l'utérus.
- FORTI (E.). — Contribution au diagnostic biologique de la grossesse ectopique. R. A. Z. (*Riv. Ital. di ginecol.*, juill. 1932, 15, p. 264-276).
- FINK. — Possibilité de diagnostic et responsabilité dans les grossesses tubaires (*Zentralbl. f. Gynaekol.*, 3 nov. 1934, n° 44).
- FRIEDMAN (M. H.). — Ovulation chez la lapine.
— *Amer. J. of Physiol.*, mai 1929, t. LXXXIX, p. 438.
— *Amer. J. of Physiol.*, juin 1929, t. LXXXX, p. 617.
— *Amer. J. of Physiol.*, sept. 1931, t. LXXXVIII, p. 209.
— *J. Pharmacol. a. exp. Therap.*, 18 mai 1932, t. XLV, p. 7.

- *Amer. J. of Physiol.*, janv. 1932, t. XIC, p. 332.
- *Amer. J. of Physiol.*, avr. 1932, t. CI, p. 482.
- *Endocrinology*, sept.-oct. 1932, t. XIV, p. 328.
- GROSSER. — *Embryologie Huppincott Compaine*, p. 118.
- GOLDBERGER, SALMON et FRANK. — La valeur de la réaction de FRIEDMAN dans le diagnostic de la grossesse extra et intra-utérine (*J. A. M. A.*, 20 oct., 1934, vol. 103, n° 16).
- GOLDEWSKI. — Deux cas de grossesse extra-utérine (*Soc. d'obst. et gynécol. de Montpellier*, oct. 1934).
- GRANZOW. — Étude critique de 207 cas de grossesse extra-utérine (*Zentralbl. f. Gynaekol.*, 27 oct. 34, An. 58, n° 43).
- GERNEZ. — Diagnostic biologique de la grossesse (*Th. de Lille*, 1932).
- GERBER. — R. A. Z. et son importance pour l'endocrinologie et le diagnostic des tumeurs (*Th. de Paris*, 1933).
- HOFFMANN (H.). — Nouvelles recherches à l'aide de la R. A. Z. sur le lapin (*Zentralbl. f. Gynaekol.*, 25 févr. 1933, 57, 462).
- HOFFMANN (Hirsch). — Valeur de la réaction d'ASCHHEIM-ZONDEK en clinique dans la grossesse extra-utérine. (*Klin. Wschr.*, 22 oct. 1932, n° 43, p. 1791).
- HENNEQUIN. — Hormones génitales femelles et diagnostic biologique de la grossesse (*Rev. méd. de l'Est*, Nancy, 15 oct. et 15 nov. 1934, t. LXII, n° 20 et 22).
- HOEHNE. — Biologie und Pathologie des Weibes (HALBAN-SEITZ, Vienne 1929 et Berlin, t. VII, 2^e partie).
- JALLEY. — Réaction de BROUHA et grossesse (Paris, 1933).
- KING (W. W.). — Test d'ASCHHEIM-ZONDEK dans la grossesse ectopique avec dégénérescence hydatiforme du chorion (*Clin. J.*, 18 mai 1932, 61, p. 238).
- KLEIN (S.). — L'aide apportée par la R. A. Z. dans le diagnostic de la grossesse tubaire (*Illinois med. J.*, juin 1931, 59, p. 467).
- KAPLUN. — Activité du trophoblaste et R. A. Z. dans la grossesse extra-utérine (*Zentral f. Gym.*, an. 58, n° 31. 4 août 34).
- LEWIN. — Diagnostic de la gestation tubaire (*Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynaekol.*, oct. 1931, vol. 89, fasc. 3, p. 184).
- LE LORIER, LAPEYRE et MAYER. — Grossesse tubaire récidivée. Diagnostic histologique et biologique. Greffes ovariennes (*Bull. d'obst. et gynécol.*, 1932, p. 166).

- MARTINEZ-PRieto. — Diagnostic biologique de la grossesse par les méthodes spécifiques (*Th. de Paris*, 1934).
- MACK et AGNEW. — Comparaison entre tests d'A. Z. et FRIEDMAN dans les gestations normale et anormale (*Amer. J. Obst. a. Gynecol.*, févr. 1934, n° 2).
- MOSINGER, VERDEUIL et CASALLER. — A propos d'un cas de grossesse tubaire. Quelques réflexions sur la signification physio-pathologique de la réaction de BROUHA-FRIEDMAN (*Bull. Soc. Obst.*, 1935).
- MERIEL et RIEMAN. — Diagnostic biologique de la grossesse (*Soc. d'obst. et gynécol.*, oct. 1934).
- MANZI. — Mobilité tubaire et l'action directe qui est exercée par le liquide folliculaire et l'extrait du corps jaune (*Archivio di Ostetr. y Ginecol.*, oct. 1931, an. 38, vol. 28, p. 591).
- MAZAMUCHI (Iwata). — Contribution à la morphologie des trompes humaines (*Monatsschr. f. Geburtsch. u. Gynaekol.*, mars 1929, t. XIX).
- MORICARD (R.). — Sur les conditions de formation du corps jaune chez la souris impubère après injections d'hormone dites antehypophysaires (*Bull. Soc. de Sexol.*, janv. 1934, n° 6, Mém. présenté à la Séance du 12 juill. 1933).
- MORICARD (R.). — 1. Follicule en voie de transformation lutéinique avec ovule inclus en mitose de maturation. Définition de l'action des mitosines A et B. (*Ann. d'Anat. pathol. et d'Anat. normale méd.-chir.*, 1933, p. 325).
- MORICARD (R.). — 2. Relations entre les mitoses de maturation ovulaire et la formation du corps jaune après injection d'urine de femme enceinte à la souris impubère (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, 113, 303).
- MORICARD (R.). — 3. Zone de Golgi du follicule ovarien (*Ann. d'Anat. pathol. et d'Anat. normale méd.-chir.*, 1933, n° 9).
- MORICARD (R.). — 4. Proliférine sexuelle femelle. Contribution à l'étude de la fonction de la folliculine (*Th. Doctorat en Méd.*, 1934).
- MORICARD (R.). — L'exploration hormonale en gynécologie. Essai d'étude d'un test de disparition complète de la fonction ovarienne : recherche d'un test d'ovulation (*Rev. franç. de gynécol. et d'obst.*, juin et juill. 1934, III^e Congr. franç. de Gynécol., Paris, mai 1934).
- MORICARD (R.). — Des relations possibles entre le déclenchement des mitoses de maturation de l'ovocyte et les hormones contenues dans le liquide folliculaire (*Rev. franç. de gynécol. et d'obst.*, juin 1934, III^e Congr. franç. de Gynécol., Paris, 1934).

- MORICARD (R.). — Étude des modifications de la zone de Golgi des cellules péri-ovocytaires dans leurs rapports avec le développement de l'ovocyte et le déclenchement de la mitose de maturation pré-cessive de l'ovulation et de la formation du corps jaune chez le lapin (présentée par M. A. GOSSET, Séance du 10 déc. 1934, in *Acad. des Sc.*, p. 1448).
- PROUST et LEJEUNE. — Grossesse tubaire diagnostiquée grâce à l'épreuve d'ASCHHEIM et ZONDEK (*Bull. et Mém. Soc. de Chir.*, Paris, 1931, p. 957).
- PROUST, PARAT, PALMER. — Placentation dans les grossesses tubaires (*Bull. soc. d'obst. et gyn.*, décembre 1934).
- PICEAUD. — R. A. Z., erreurs, résultats, technique (*Lyon méd.*, 24 déc. 1934, n° 52).
- PHILIPP. — Antehypophyse et placenta (*Zentralbl. f. Gynaekol.*, 22 févr. 1930, t. LIV, n° 8).
- REINBERGER (J. R.). — Valeur de la R. A. Z. dans la gestation tubaire (*Tennessee State M. Ass. J.*, mars 1932, p. 85).
- ROSENBLAT et NATHAN. — Les modifications des ovaires chez les femmes gravides et les lapines pleines (*Rev. franç. de gynécol. et d'obst.*, août 1934, 1n. 29, n° 8).
- REEB. — Avortements tubaires ; formes à évolution lente, et leur diagnostic (*Gynécol. et Obst.*, nov. 1931).
- ROBINSON. — *J. Obst. a. Gynecol. Brit. Empire*, 1914, t. XXVI, p. 231.
- SCHEFFEY (L.) et MORGAN (T.). — Analyse d'une série de 82 cas de gestation ectopique (*Amer. J. Obst. a. Gynecol.*, juill. 1932, n° 1).
- STARK. — Diagnostic et traitement de la grossesse tubaire (*Zentralbl. f. Gynaekol.*, 4 nov. 1933, an. 3757, n° 44).
- SPITZER. — La réaction antehypophysaire I et son importance diagnostique dans la grossesse extra-utérine (*Zentralbl. f. Gynaekol.*, août 1934, an. 58, n° 31).
- VON SPEE. — *Doderleins Handbuch*, 1915, Wiesbaden.
- TATA (G.). — Contribution à l'étude de la réaction déciduale dans la gestation extra-utérine (*Riv. Ital. di Ginecol.*, déc. 1932, p. 426).
- VAYSSIER, CHOSSON et DONNET. — Dosage de gravidine dans un cas de grossesse ectopique (*Soc. d'obst. et gynécol. de Marseille*, 5 mars 1934).
- VIERHUFF. — Diagnostic de la gestation tubaire basé sur les nouvelles

- méthodes de recherche (*Inaug. Dissert. Giessen*, 1925, *C. R. in Zentralbl. f. Gynækol.* 18 août 1928, n° 33, p. 2134).
- WESTMAN (Axel). — (*Acta Obst. e Gynecol. Scand.*, 1930, vol. 8, fasc. 3, p. 288).
- WLADIKA (I.). — La R. A. Z. dans la grossesse pathologique (grossesse extra-utérine et pôle hydatiforme) (*Zentralbl. f. Gynaekol.*, 17 janv. 1931, 55, 143).
- WODON (J. L.). — Intérêt du test d'A. Z. F. pour le diagnostic et pour la thérapeutique de la grossesse ectopique (*Bruxelles méd.*, 12 févr. 1933, 13, p. 414).
- ZONDEK (B.) et ASCHHEIM (S.). — Das Hormon des Hypophysen-Vorderlappens I Test-Objekt, und Nachweis des Hormons (*Klin. Wschr.*, 1927, 248).
- ZONDEK (B.) et ASCHHEIM (S.). — Ovulation pendant la grossesse déclenchée par l'hormone de lobe antérieur de l'hypophyse (*Endokrinologie*, 1^{er} janv. 1928, t. I).
- ZONDEK (B.). — Die Hormone des Ovariums und des Hypophysen-Vorderlappens., Berlin, 1931, Springer, édit.).

IMPRIMERIE R. BUSSIÈRE
SAINT-AMAND (CHER). FRANCE. — 22-6-1935

1967

